

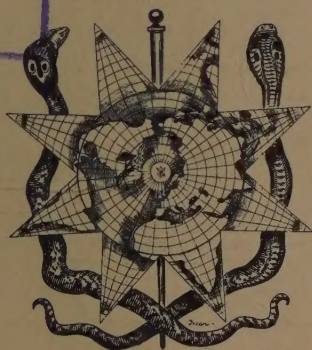
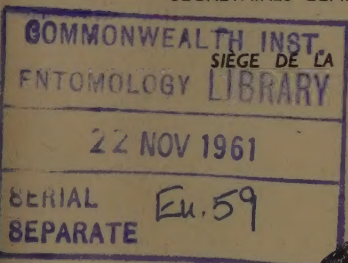
BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ;
ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France et Communauté française, 48 NF ;
Belgique et Luxembourg, 625 fr. belges ; autres pays, \$ U. S. A. 12,50.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR L'AMIBIASE 425

Section 1. — DONNÉES NOUVELLES RELATIVES A LA MORPHOLOGIE ET A LA BIOLOGIE DE L'AMIBE DYSENTÉRIQUE 429

- HOARE (C. A.). — Considérations sur l'étiologie de l'amibiase d'après le rapport hôte-parasite. 429
 REES (C. W.). — Experiments on the morphology and biology of *Entamoeba histolytica* and on the
 microisolation of cysts 442
 REES (C. W.). — Some experiments on excystation of *Entamoeba histolytica* in whole egg medium
 containing *Escherichia coli* 451
 LAMY (L.). — Nouvelles données concernant l'enkystement spontané d'*Entamoeba histolytica* en culture. 453

Section 2. — DONNÉES NOUVELLES RELATIVES A L'ÉPIDÉMOLOGIE DE L'AMIBIASE. 459

- SWELLENGREBEL (N. H.). — L'écologie d'*Entamoeba histolytica* et l'épidémiologie de l'amibiase. 459
 BRUMPT (L. C.) et HO THI SANG. — Données relatives à l'épidémiologie de l'amibiase. 466
 DESCHIENS (R.). — Incidence de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase. 482
 CARNERI (I. DE). — Quelques données sur l'amibiase en Italie. 488

Section 3. — DIAGNOSTIC DE L'AMIBIASE AU LABORATOIRE 501

- LAARMAN (J. J.). — Étude comparée des examens de routine, à l'hôpital et des examens approfondis au
 laboratoire spécialisé. Limite des possibilités du diagnostic coprologique. 501
 JADIN (J.). — Le diagnostic de l'amibiase à l'est et à l'ouest de l'ancien Congo Belge. 512
 DESCHIENS (R.) et LAMY (L.). — Le diagnostic de l'amibiase intestinale au laboratoire. 523
 FRAGA DE AZEVEDO (J.). — Le diagnostic au laboratoire de l'amibiase. Enquêtes sur le terrain. 539
 Discussion : J. BAILLEGER 557

Section 4. — DONNÉES NOUVELLES RELATIVES A LA CLINIQUE DE L'AMIBIASE. 559

- BONEBAKKER (A.) et LAARMAN (J. J.). — Diagnostic et clinique de l'amibiase métropolitaine d'origine
 autochtone et tropicale 559
 BLANC (F.). — Aspects cliniques de l'amibiase 569
 Discussion : F. SIGUIER, M. V. RIOU, R. DESCHIENS, L. ESPINOZA, DAO-VAN-TY. 609
 LAMY (L.). — A propos de la nomenclature et de la terminologie, dans leurs rapports avec la com-
 préhension du comportement biologique des Amibes dysentériques. 613

Section 5. — DONNÉES NOUVELLES CONCERNANT LA THÉRAPEUTIQUE DE L'AMIBIASE. 616

- SCHNEIDER (J.). — Traitement médical de l'amibiase. 616
 Discussion : M. V. RIOU, A. MOLINIER 676
 ZUIDEMA (P. J.). — Clinical value of some new anti-amoebic drugs 677
 MONTEL (M. L. R.). — L'arrivée de l'émétine à Saigon en 1912. 688
 SIGUIER (F.), BETOURNÉ (C.) et GODEAU (P.). — Le traitement d'entretien de l'amibiase intestinale chro-
 nique (d'après 3.000 observations personnelles) 690
 Discussion : M. GHIONE. 693

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

RÉUNIONS D'INFORMATION SUR L'AMIBIASE

Paris, 16 et 17 mai 1961.

Présidence du Professeur HENRI GALLIARD

Président de la Société de Pathologie Exotique,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

La Société de Pathologie Exotique a tenu, à l'Institut Pasteur, sur le problème sanitaire de l'amibiase, des Réunions d'Information ayant pour fin une mise au point pratique des données nouvelles relatives à la biologie de l'amibe dysentérique, à l'épidémiologie de l'amibiase, au diagnostic de l'amibiase au laboratoire ainsi qu'à la clinique et à la thérapeutique de cette infestation parasitaire.

Si les données nouvelles relatives à l'amibiase ont été mises à l'ordre du jour du Colloque organisé par la Société de Pathologie Exotique, c'est que cette infestation parasitaire, bien qu'étant une maladie très ancienne, connue traditionnellement des Indiens d'Amérique du Sud avant les grandes découvertes du ^{xvii}^e siècle et décrite dans le premier traité de médecine exotique de JACOBUS BONTIUS (Leyde, 1642), est renouvelée et diffusée à l'échelle mondiale, dans notre siècle, par la facilité des déplacements transtropicaux, au long cours, inhérente à la vie moderne, les campagnes militaires tropicales, et par la persistance d'une hygiène insuffisante dans des régions sous-développées. L'amibiase renaît de ses cendres comme le phénix de la légende, aussi est-elle inscrite avec le paludisme et les bilharzioses

au programme d'assainissement de l'Organisation Mondiale de la Santé dans le cadre des maladies parasitaires.

Les données nouvelles concernant le problème sanitaire de l'amibiase sont nombreuses et diverses ; pour ne prendre que deux exemples, l'épidémiologie est dominée par les rôles complémentaires du parasite et de la flore bactérienne intestinale qui lui est associée et la thérapeutique est renouvelée par l'utilisation des antibiotiques antimicrobiens contre la flore bactérienne d'association et par la découverte récente de la 2-déhydro-émétine, l'émétine synthétique, moins toxique et aussi active que l'émétine de la pharmacopée.

*
* *

La participation des médecins et des biologistes étrangers aux Réunions d'Information de l'Institut Pasteur fut particulièrement importante.

L'Organisation Mondiale de la Santé était représentée par le Docteur N. ANSARI, Médecin en Chef de la Division des Maladies Transmissibles.

Dans l'ordre alphabétique national, étaient représentés :

l'Allemagne par le Professeur E. G. NAUCK (Hambourg),
l'Angleterre par le Professeur C. A. HOARE (Londres),
la République Arabe Unie par le Docteur EL BITASH, Sous-Secrétaire d'État au Ministère Central de la Santé (Le Caire),
la Belgique par le Professeur A. DUBOIS (Anvers) et par le Professeur J. JADIN (Anvers),
l'Équateur par le Professeur L. ESPINOZA,
les États-Unis par le Professeur C. W. REES (Chicago),
la Hollande par le Professeur A. BONEBAKKER (Rotterdam),
le Docteur J. J. LAARMAN (Leyde), le Professeur N. H. SWELLEN-GREBEL (Amsterdam), le Professeur P. H. VAN THIEL (Leyde) et le Professeur P. J. ZUIDEMA (Amsterdam),
l'Italie par le Professeur I. DE CARNERI (Milan),
le Portugal par le Professeur J. FRAGA DE AZEVEDO (Lisbonne),
la Suisse par le Professeur R. GEIGY (Bâle).

*
* *

Des rapports et des communications ont été présentés dans 5 sections :

SECTION I : *Données nouvelles relatives à la morphologie et à la biologie de l'amibe dysentérique.*

C. A. HOARE. — Considérations sur l'étiologie de l'amibiase d'après le rapport hôte-parasite.



Réunions d'Information sur l'Amibiase, à l'Institut Pasteur de Paris, sous la présidence de MM. N. H. SWELLENGREBEL (Hollande), C. A. HOARE (Angleterre), C. W. REES (U. S. A.), J. JADIN (Belgique), E. G. NAUCK (Allemagne), M. H. EL BITASH (Egypte), J. FRAGA DE AZEVEDO (Portugal) et H. GALLIARD (France), N. ANSARI (O. M. S.).



Réunions d'Information sur l'Amibiase, à l'Institut Pasteur de Paris, sous la présidence de MM. N. H. SWELLENGREBEL (Hollande), C. A. HOARE (Angleterre), C. W. REES (U. S. A.), J. JADIN (Belgique), E. G. NAUCK (Allemagne), M. H. EL BITASH (Egypte), J. FRAGA DE AZEVEDO (Portugal) et H. GALLIARD (France), N. ANSARI (O. M. S.).

C. W. REES. — Experiments on the morphology and biology of *Entamoeba histolytica* and on the microisolation of cysts.

C. W. REES. — Some experiments on excystation of *Entamoeba histolytica* in whole egg medium containing *Escherichia coli*.

L. LAMY. — Nouvelles données concernant l'enkystement spontané d'*Entamoeba histolytica* en culture.

SECTION 2 : *Données nouvelles relatives à l'épidémiologie de l'amibiase.*

N. H. SWELLENGREBEL. — L'écologie de l'*Entamoeba histolytica* et l'épidémiologie de l'amibiase.

L. C. BRUMPT. — Données relatives à l'épidémiologie de l'amibiase.

R. DESCHIENS. — Incidence de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase.

I. DE CARNERI. — Quelques données sur l'amibiase en Italie.

SECTION 3 : *Diagnostic de l'amibiase au laboratoire.*

J. J. LAARMAN. — Étude comparée des examens de routine à l'hôpital et des examens approfondis, au laboratoire spécialisé.

J. JADIN. — Le diagnostic de l'amibiase à l'Est et à l'Ouest de l'ancien Congo Belge.

R. DESCHIENS et L. LAMY. — Le diagnostic de l'amibiase intestinale au laboratoire.

J. FRAGA DE AZEVEDO. — Le diagnostic au laboratoire de l'amibiase. Enquêtes sur le terrain.

SECTION 4 : *Données nouvelles relatives à la clinique de l'amibiase.*

F. BLANC. — Aspects cliniques de l'amibiase.

A. BONEBAKKER et J. J. LAARMAN. — Diagnostic et clinique de l'amibiase métropolitaine d'origine autochtone et tropicale.

SECTION 5 : *Données nouvelles concernant la thérapeutique de l'amibiase.*

J. SCHNEIDER. — Traitement médical de l'amibiase.

P. J. ZUIDEMA. — Clinical value of some new anti-amoebic drugs.

M. L. R. MONTEL. — L'arrivée de l'émétine à Saigon en 1912.

F. SIGUIER, C. BETOURNE et P. GODEAU. — Le traitement d'entretien de l'amibiase intestinale chronique (d'après 3.000 observations personnelles).

Le texte *in extenso* des rapports, des communications et des discussions suscitées par ceux-ci est donné dans le présent *Bulletin*.

*
* * *

A l'issue des Réunions d'Information, les résolutions suivantes ont été adoptées par l'unanimité des participants et portées à la connaissance de M. le Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Résolution.

A l'issue du Colloque d'Information sur l'Amibiase qui s'est réuni à l'Institut Pasteur, sur l'initiative de la Société de Pathologie Exotique, les participants à cette réunion scientifique proposent de définir une méthode standard essentiellement pratique

1° de récolte des produits pathologiques,

2° d'examen, de coloration et d'identification d'*Entamoeba histolytica* (formes végétatives et kystes),

méthode applicable dans les laboratoires de biologie clinique pour le bien des malades et pour la satisfaction des cliniciens.

Cette méthode standard pourrait être publiée dans le *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*.

Le vœu est exprimé que l'Organisation Mondiale de la Santé veuille bien apporter son concours et son autorité à une telle fin en recommandant, éventuellement, le protocole établi, aux services et aux institutions sanitaires adhérents à ses disciplines.

SECTION 1

DONNÉES NOUVELLES RELATIVES A LA MORPHOLOGIE ET A LA BIOLOGIE DE L'AMIBE DYSENTÉRIQUE

Présidence : le PROFESSEUR N. H. SWELLENGREBEL

CONSIDÉRATIONS SUR L'ÉTIOLOGIE DE L'AMIBIASÉ D'APRÈS LE RAPPORT HÔTE-PARASITE

Par C. A. HOARE

C'est en 1875, il y a donc 86 ans, que Lösch incrimina *Entamoeba histolytica* comme l'agent causal de la dysenterie amibienne ; cependant, de nombreux points de l'étiologie de l'amibiase demeurent obscurs. Nous allons essayer d'en élucider quelques-uns.

Nos conceptions sur l'étiologie de l'amibiase ont passé par plusieurs phases. Au début, le problème paraissait très simple car l'opinion généralement acceptée était qu'*Entamoeba histolytica* est un parasite obligatoire des tissus qui envahit toujours la paroi intestinale et produit diverses manifestations morbides dont le point culminant est la dysenterie amibienne.

Cette conception uniciste fut modifiée à la suite des travaux de KUENEN et SWELLENGREBEL qui, en 1913, montrèrent que chez les porteurs de parasites et au cours des périodes de latence d'une infection chronique, l'amibe vit en commensal dans la lumière de l'intestin, sous la forme dite « minuta », se nourrissant de bactéries et de débris divers et se transformant par la suite en kyste. Ces deux auteurs et d'autres (par exemple, MATHIS et MERCIER, 1916 ; JAMES, 1914, 1927 et 1928) affirmèrent que la forme « minuta » et ses kystes représentaient les seuls stades essentiels du cycle évolutif normal d'*Entamoeba histolytica*, alors que la forme *histolytica* ou « magna », envahissant les tissus, représentait un stade « transitoire » de virulence, qui apparaît au cours des phases aiguës de l'infection.

Des observations ultérieures sur le comportement d'*E. histolytica* en culture et chez l'animal artificiellement infecté vinrent confirmer la réalité de la forme « minuta » dans les infections chez l'homme et

l'existence d'un stade « commensal » chez l'amibe dysentérique fut plus largement acceptée. En outre, il y avait tout lieu de croire que dans une forte proportion des cas de porteurs humains « sains », l'amibe vivait en commensal sans causer de lésion de la paroi intestinale.

Toutefois, c'est ÉMILE BRUMPT qui reconnut, le premier, la signification de ces données. Il énonça en 1925, le concept dualiste de l'étiologie de l'amibiase, selon lequel l'amibe dysentérique est représentée par deux espèces morphologiquement indistinguibles, *E. dispar* et *E. histolytica* (*E. dysenteriae* de Brumpt). Alors qu'*E. dispar* est un organisme non pathogène vivant en commensal dans l'intestin de l'homme dans toutes les parties du monde et la seule forme de son genre qui soit autochtone dans les pays tempérés, *E. histolytica* est la seule forme pathogène responsable de la dysenterie amibienne et d'autres manifestations cliniques dans les pays chauds (où se limite sa distribution géographique), bien que sa virulence puisse être temporairement « en veilleuse ». BRUMPT reconnut aussi l'existence d'une petite race inoffensive, *E. hartmanni*, dont nous examinerons plus tard les caractéristiques. Les conceptions de BRUMPT, qui étaient fondées sur des données épidémiologiques, furent reçues, de son vivant, avec quelque réserve mais elles ont été maintenant justifiées, en très grande partie, par les recherches expérimentales sur la virulence de souches d'*E. histolytica* isolées de malades souffrant d'amibiase de types divers et par des observations de laboratoire et épidémiologiques pratiquées sur des porteurs de parasites (HOARE, 1952). Il est un fait sur lequel il convient d'insister ici : alors que nos connaissances se perfectionnaient, de nouvelles hypothèses étaient émises mais les anciennes n'ont pas été complètement abandonnées ; c'est pourquoi nos idées sur l'étiologie de l'amibiase et les rapports hôte-parasite continuent de faire l'objet de discussion.

Avant de parler des plus récentes opinions formulées à ce propos, je voudrais rappeler quelques-unes des données fondamentales dont nous disposons maintenant sur, par exemple, la composition, les caractères différentiels, la classification des amibes donnant des kystes à 4 noyaux et le rôle qu'elles jouent dans l'amibiase (fig. 1 et tableau I).

Il est maintenant établi que le complexe *histolytica* comprend au moins deux espèces (1) *E. hartmanni*, anciennement considérée comme n'étant qu'une petite race d'*E. histolytica* (2), *E. histolytica* proprement dite, représentant la grande race.

L'individualité d'*E. hartmanni* est fondée sur des critères morphologiques et biologiques. Elle se distingue en premier lieu d'*E. histolytica* par sa petite taille (trophozoïtes de 3 à 10 μ 5, kystes de 3,8 à 8 μ), ainsi que par quelques différences de structure et les parasito-

logues sont d'accord pour reconnaître qu'elle conserve tous ses caractères dans les cultures. Toutefois, des auteurs (MELENEY et ZUCKERMAN, 1948 ; BUCCO et CHIEFFI, 1955) ont fait état d'une prétendue transformation des petites amibes en grandes amibes, mais il s'agissait probablement soit d'un mélange des deux races dans le matériel, soit de la présence dans les cultures de la forme « naine » d'*E. histolytica* dont il est question par la suite. En outre, GOLDMAN et coll. (1960) ont récemment constaté entre *E. hartmanni* et *E. histolytica* des différences antigéniques que mettent en évidence leurs réactions aux colorants lorsqu'elles sont exposées à l'action d'antisérums marqués par la fluorescéine. En ce qui concerne les rapports hôte-parasite, il est maintenant clairement démontré que les symptômes cliniques de l'amibiase ne sont jamais dus à *E. hartmanni* qui est donc un commensal inoffensif (BRUMPT, 1949 ; HOARE, 1949-1960 ; AVAKIAN, 1955 ; BURROWS, 1957, 1959 ; SARKISIAN, 1957 ; RIDLEY et SCHOFIELD, 1957).

Dans le passé, les chiffres concernant la fréquence de l'amibiase due à *E. histolytica* ont été très exagérés par suite de l'inclusion dans les statistiques d'*E. hartmanni*, qui est hébergé par un tiers ou une moitié de tous les porteurs sains (GNEZDILOV, 1934 ; SAPERO et coll., 1942 ; BURROWS, 1957). Cette espèce n'étant pas pathogène, elle n'a aucune importance médicale et il est inutile de la prendre en considération. Cela réduit de près de moitié le nombre total d'infestations par les entamibes à kystes quadrinucléés et la grande amibe *E. histolytica* demeure le seul agent étiologique de l'amibiase.

Il est inutile de décrire les caractères de ce parasite, qui sont bien connus, si ce n'est pour souligner que le diagnostic différentiel entre *E. hartmanni* et *E. histolytica* a encore été compliqué par la découverte récente chez *E. histolytica* d'une forme ou variante naine, de dimension comparable à celle d'*E. hartmanni* (trophozoïtes $6 \mu 5$; kystes $5 \mu 5$) mais de structure différente. Cette petite amibe est un vrai organisme nain car elle a un gros noyau (comme *E. histolytica* typique) dans un petit corps. Il est évident que la présence de ces formes « naines » dans une souche d'*E. histolytica* peut facilement prêter à confusion avec *E. hartmanni*, comme dans les cas mentionnés ci-dessus (BURROWS, 1957).

Nous pouvons maintenant examiner de plus près le rôle d'*E. histolytica* dans l'étiologie de l'amibiase. Selon les idées encore acceptées par de nombreux auteurs, particulièrement aux États-Unis, ce parasite est toujours pathogène. Tout en admettant que les symptômes de la maladie peuvent être absents chez les porteurs, quelques auteurs croient que ces amibes produisent toujours dans l'intestin des ulcérations de degré variable et que la dysenterie amibienne peut se manifester un jour ou l'autre chez eux. Ce qu'implique ce point

de vue apparaît clairement si l'on considère la fréquence de l'infestation amibienne dans certains pays pris pour exemple. Ainsi, on évalue (HOARE, 1952) la proportion de sujets infectés à 5 0/0 en Grande-Bretagne, à environ 6 0/0 dans le Nord de la France (Région parisienne), et dans le sud (Marseille) à 20 0/0 (BRUMPT, 1949), à 20 0/0 aussi en Union Soviétique et aux États-Unis. Si les symptômes cliniques étaient susceptibles de se produire dans tous les cas, il en résulterait que le nombre possible de malades serait d'environ 3 millions en Grande-Bretagne, de 2 millions et demi dans le Nord de la France et plus de 30 millions en Union Soviétique et aux États-Unis. La fréquence de l'infection par *E. histolytica* étant évaluée à 20 0/0 en moyenne dans toutes les parties du monde (dont la population est d'environ 3 milliards) on pourrait en conclure que près de 560 millions de sujets sont infectés par l'amibe dysentérique et que leur état de santé est plus ou moins menacé.

Heureusement ce chiffre fantastique n'a aucun rapport avec la réalité car le nombre réel de cas d'amibiase clinique (y compris la dysenterie amibienne) ne représentent qu'une fraction de la fréquence totale de l'infestation par *E. histolytica*. C'est ainsi que le nombre total de tels cas, en Grande-Bretagne, pendant une période de 35 ans (1914-1950) n'a pas dépassé 3 douzaines (HOARE, 1950); dans les zones tempérées de l'Union Soviétique, environ 1 0/0 de la population était touché; dans la République Dominicaine, la proportion des cas cliniques par rapport au nombre de porteurs était de 1 pour 300 et en Afrique du Nord de 1 pour 3. Ces chiffres montrent clairement que l'hypothèse selon laquelle l'infection par *E. histolytica* est toujours la cause de manifestations cliniques ne repose sur aucun fondement.

L'observation et la théorie sont donc loin de concorder mais il est facile d'expliquer pourquoi. C'est un fait bien connu que dans la plupart des cas d'infection à *E. histolytica*, dans toutes les parties du monde, il s'agit de porteurs sains, hébergeant des formes « minuta » qui vivent en commensal dans la lumière de l'intestin et produisent des kystes; parmi ces porteurs figurent les sujets qui n'ont jamais présenté de symptômes cliniques (porteurs sains), ceux guéris de la maladie (porteurs convalescents), et quelques-uns dont l'amibiase chronique est dans la phase latente. Alors que dans les 2 dernières catégories de porteurs les amibes sont capables, dans certaines circonstances, d'envahir la paroi intestinale et de provoquer des altérations pathologiques avec symptômes cliniques, il ne peut y avoir de doute que chez une proportion notable de porteurs sains les amibes ne causent aucune lésion intestinale, et ne touchent en aucune façon la santé de l'hôte. L'absence d'ulcérations chez ces porteurs a été confirmée par l'examen de la paroi intestinale qui



- Fig. 1. — Entamibes du complexe *histolytica*.

a, b, Entamoeba hartmanni; *c, d, E. histolytica*, formes naines; *e, f, E. histolytica*, formes typiques (*minuta*).

Rangées *a, c, e* : trophozoïtes; *b, d, f* : kystes (d'après BURROWS, 1959 et DOBELL, 1922) ($\times 1.500$).

montre une muqueuse normale (ACTON, 1933 ; SHIMURA, 1918 ; MORTON et coll., 1951 ; FAUST, 1941) et par l'impossibilité de déceler des traces de sang dans les matières fécales par le test à la benzidine (ANDREWS et ATCHLEY, 1932). L'argument selon lequel des symptômes cliniques chez les porteurs peuvent demeurer inaperçus paraît peu probant ; bien au contraire, il semble souvent que des troubles communément attribués à l'amibiase sont dus, en réalité, à une autre affection. C'est ainsi que MILLER et GILANI (1951) ont constaté que des malades indiens souffrant de troubles gastro-intestinaux peu marqués, présentaient des symptômes cliniques comparables, soit qu'ils aient été infectés par *E. histolytica*, soit qu'ils aient été indemnes de ce parasite. Quant aux petites lésions trouvées à l'autopsie, au niveau de l'intestin de quelques porteurs, tout porte à croire qu'il s'agissait de modifications nécrotiques superficielles de la muqueuse qui se produisent souvent après la mort (REICHENOW, 1931 ; NAPIER, 1947 ; MILLER et GILANI, 1951 ; HOARE, 1952).

Nous pouvons maintenant examiner les causes de variations dans le cours des infections amibiennes. L'action pathogène d'*E. histolytica* dans les cas cliniques d'amibiase étant incontestable, le problème se ramène au comportement de ce parasite chez les porteurs. Selon la théorie uniciste, *E. histolytica* peut devenir pathogène chez tous les porteurs mais sa virulence ou son pouvoir envahisseur demeure latente tant qu'elle n'est pas réveillée par quelque influence extérieure (bactéries nocives, troubles du fonctionnement gastro-intestinal, régime alimentaire, climat) qui diminue la résistance de l'hôte et porte atteinte à l'intégrité de la paroi intestinale. Toutefois, cette théorie est contredite par le fait que dans les régions tempérées, les cas autochtones d'infections sont toujours asymptomatiques. Quant aux cas sporadiques de dysenterie amibienne se produisant dans ces régions, ils sont habituellement d'origine exotique, ayant été apportés par des sujets venus de pays tropicaux ou contractés par contact avec eux. Cette question a fait l'objet d'une mise au point précise et complète par SCHNEIDER (1960) à la suite d'une enquête approfondie à Paris. Il est significatif de remarquer, à ce propos, que les cas constatés en Europe se produisent le plus souvent dans les ports où le risque de contact avec des malades venus d'outre-mer est le plus à craindre (SLUITER, 1948 ; ADAMS et SEATON, 1949 ; HILLMAND et CATTAN, 1950 ; HOARE, 1950 ; MORTON et coll., 1950 ; BOYD, 1957). C'est en se fondant sur ces faits qu'E. BRUMPT différencia *E. dispar* d'*E. histolytica* proprement dite, agent causal de l'amibiase clinique répandue dans les pays tropicaux ou sub-tropicaux.

Cependant, les recherches expérimentales récentes sur la virulence des souches isolées de malades souffrant d'amibiase de types divers

ont montré que le problème est plus compliqué. Les travaux antérieurs étaient parfois contradictoires du fait des résultats trompeurs des recherches effectuées sur les chats dont la sensibilité, et la vulnérabilité à l'infection par *E. histolytica* sont exceptionnellement marquées. Mais l'emploi de rongeurs comme animaux d'expérience s'est montré très utile pour l'étude des variations des souches dans des conditions très rapprochées de celles que l'on rencontre chez l'homme. Des auteurs anglais et italiens ont poursuivi des recherches très approfondies à ce sujet (NEAL, 1951a, b; 1954, 1956, 1957; NEAL et VINCENT, 1955, 1956; VINCENT et NEAL, 1960; DE CARNERI, 1958a, b, c). Ils ont montré que les souches isolées en Europe de porteurs sains ne sont pas virulentes car, chez la plupart des rats expérimentalement infectés, elles ne produisent aucune lésion intestinale à la différence des souches provenant de malades avec symptômes cliniques qui, elles, envahissent toujours la paroi intestinale des rongeurs en causant des ulcérations caractéristiques. Ces auteurs ont aussi montré que les propriétés des souches en question étaient stables, qu'elles ne pouvaient être modifiées ni par l'échange des flores d'accompagnement, ni par le régime alimentaire, ni par les passages sur l'animal car, après toutes les tentatives, les souches gardaient leurs caractéristiques originales. L'absence de virulence à l'égard des rongeurs de souches provenant de porteurs dans les régions tempérées a été confirmée par plusieurs chercheurs (HUNNINEN et BOONE, 1957; AVAKIAN, 1956). D'autres auteurs (SIMIĆ, 1931; BRUMPT, 1949; BEAVER et coll., 1956) ont infecté des volontaires avec des souches isolées de porteurs; cette infection expérimentale aussi n'a provoqué aucun des symptômes de la maladie. Des recherches récentes portant sur des souches tropicales d'*E. histolytica* ont donné des résultats analogues. BIRD et NEAL (rapport en cours de publication) ont ainsi constaté que des souches isolées dans la région du golfe Persique de sujets atteints de dysenterie amibienne provoquaient des ulcérations au niveau du cæcum chez le rat, alors que des souches isolées de porteurs sains ne causaient pas de lésions. D'autre part, KRUPP et FAUST (1959) ont constaté que des souches provenant de porteurs, en Amérique du Sud, conservaient leur virulence car elles provoquaient, chez les rongeurs expérimentalement infectés, des altérations pathologiques semblables à celles causées par des souches isolées de malades. Ces observations apportent la première preuve expérimentale de l'existence sous les tropiques de porteurs sains des deux souches, virulente et avirulente, ce qui confirme la distribution cosmopolite de la souche avirulente, affirmée par E. BRUMPT pour son *E. dispar*, sur des données épidémiologiques.

Nous allons maintenant parler des rapports entre les souches

virulentes et avirulentes. Le pouvoir envahisseur d'une souche ne pouvant être modifié expérimentalement, ses caractères semblent donc fixés, ce qui indique l'existence de deux types ou races d'*E. histolytica* : (1) un type avirulent (correspondant à *E. dispar* de Brumpt) qui est cosmopolite et (2) un type virulent (correspondant à *E. dysenteriae* de Brumpt) dont la distribution géographique se limite aux pays chauds, où l'amibiase est endémique (DE CARNERI, 1958; HOARE, 1958). Le concept de l'individualité de ces deux races est aussi appuyé par la différence entre leurs propriétés antigéniques, mise en évidence au moyen de la réaction de fluorescence (GOLDMAN, 1952) et par l'immunité croisée (BRUMPT, 1949). Toutefois, il est impossible de différencier les races chez les porteurs sains sans expérimentation sur l'animal. Leur différenciation est fondée sur les faits suivants. On sait qu'une souche virulente d'*E. histolytica* devient atténuée après une culture prolongée (DESCHIENS, 1939, 1941; CHANG, 1945; NEAL, 1954) mais que sa virulence à l'égard des rats peut être rétablie par passage dans le foie de hamsters, après quoi elle est de nouveau capable d'envahir la paroi intestinale chez le rat (NEAL et VINCENT, 1956). On a pu rétablir, par cette méthode, la virulence de souches atténuées par une culture pendant 12 ans (DE CARNERI, 1958c; VINCENT et NEAL, 1960). D'autre part, toutes les tentatives faites pour transformer par cette méthode des souches avirulentes vraies en souches virulentes ont échoué. Se fondant sur ces constatations, DE CARNERI (1958d) a proposé une technique standard pour la différenciation de ces souches.

Des recherches récentes (cf. FAUST, 1961; BOYD, 1961) ont montré que la conception néodualiste, selon laquelle la virulence d'une souche est un caractère stable, ne peut être acceptée sans réserve, car il y a quelques raisons de croire à la réversibilité de ce caractère. Ainsi — et c'est là un des phénomènes troublants de l'amibiase — les souches virulentes exotiques d'*E. histolytica* n'arrivent pas à s'acclimater dans les régions tempérées. Alors que les malades présentant des symptômes francs de l'amibiase sont soumis à un traitement et guérissent, il est certain que, parmi les sujets qui reviennent en pays tempérés après un séjour dans les pays chauds, il y a quelques porteurs d'amibes virulentes qui ne sont pas découverts et pourraient répandre la maladie autour d'eux. Heureusement, la Nature nous a fourni deux occasions « d'expérience massive », qui éclaireissent la situation (HOARE, 1950, 1958b, 1960; BOYD, 1961). Après les deux guerres mondiales, quand les soldats qui avaient été exposés à l'infection par des souches virulentes d'*E. histolytica* dans les pays tropicaux, regagnèrent l'Europe et l'Amérique du Nord, la possibilité de l'introduction et de la diffusion de l'amibiase clinique parmi la population locale inquiétait fort les autorités sanitaires. Mais,

en réalité, rien ne vint justifier leurs craintes et la fréquence de l'amibiase demeura au niveau très bas où elle s'était maintenue jusqu'alors.

Quelle est l'explication de ce phénomène ? Il est possible, d'une part, que des porteurs convalescents de souches virulentes vivent parmi nous mais ne souffrent pas de rechutes par suite de l'absence de facteurs prédisposants. Mais il est possible aussi — par analogie avec l'atténuation des souches pathogènes dans les cultures — que, chez les habitants des pays à climat tempéré, ces souches perdent progressivement leur virulence et leur pouvoir d'envahir les tissus après avoir vécu en commensal, dans la lumière de l'intestin, pendant une longue période, à côté de la flore microbienne normale. Bien qu'il soit possible en laboratoire, de rétablir la virulence de telles souches, même après plusieurs années d'atténuation, il est concevable que dans la nature, chez l'hôte humain, ces amibes perdent complètement et pour toujours leur virulence et deviennent identiques aux amibes appartenant à des souches véritablement apathogènes (HOARE, 1958 ; DE CARNERI, 1958a).

Selon cette hypothèse, il faut admettre qu'au cours de l'évolution, la race apathogène d'*E. histolytica* a pu dériver de la race pathogène par perte de virulence. Ce point de vue rentre parfaitement dans le cadre du concept biologique de pathogénicité laquelle peut être considérée comme une phase ancienne dans l'évolution du rapport hôte-parasite, antérieure à l'établissement des relations harmonieuses et de l'équilibre qui caractérisent l'état dit de porteur sain. En ce qui concerne le processus contraire, nous avons déjà vu que des souches avirulentes ne peuvent se transformer en souches envahissantes. Cependant, il est indéniable que même les souches apathogènes présentes chez les porteurs sont capables de causer de légères ulcérations intestinales dans quelques cas chez l'animal expérimentalement infecté (SCHENSNOVICH, 1955 ; HOARE, 1960), le chat étant particulièrement vulnérable (HOARE, 1958). Cela indique un certain degré de virulence en puissance chez toutes les souches d'*E. histolytica*, qui diffère, à cet égard, des espèces purement commensales telles que *E. coli*, *Endolimax* et *Iodamoeba*. Pour cette raison, et d'après des données épidémiologiques, NEAL (1958) croit que, dans certaines conditions inconnues, des amibes virulentes peuvent dériver, par quelque sorte d'adaptation, d'amibes avirulentes. Le tableau II donne un aperçu des diverses hypothèses concernant l'étiologie de l'amibiase.

On voit donc que la nature de la virulence chez *E. histolytica* est encore imprécise et il reste beaucoup à faire pour résoudre le problème des rapports hôte-parasite dans l'amibiase. Il est toutefois certain qu'à côté des souches activement pathogènes, dans les pays chauds, il y a dans toutes les régions du globe des souches constam-

TABLEAU I

Caractères différentiels des entamibes du complexe histolytica
(dimensions = μ).

		<i>E. hartmanni</i>	<i>E. histolytica</i>			
			Formes			
			Naine	Minuta	Hématophage	
Trophozoïte	{	corps. . .	3,0-10,5	≥ 6,5	10,0-20,0	20,0-40,0
		noyau . .	1,5- 3,2	2,8-3,8	2,8-4,5	
Kyste	{	corps. . .	3,8- 8,0	≥ 5,5	9,5-17,5	Absent
		noyaux :				
		1 . . .	1,8- 3,0	3,2-4,4	4,0- 5,5	
		2 . . .	1,3- 2,0	2,0-2,8	2,0- 3,2	
		4 . . .	0,7- 1,7	1,4-2,2	1,4- 2,6	
		glycogène .	Petites vacuoles	Une grande vacuole		

TABLEAU II

Étiologie de l'amibiase.

Symptomatologie	Hypothèses		
	Uniciste 1913	Dualiste 1925	Néodualiste 1961
Amibiase non pathogène	<i>E. histolytica</i> (a) Petite race (b) Grande race Phase commensal (forme « minuta »)	<i>E. hartmanni</i> <i>E. dispar</i>	<i>E. hartmanni</i> <i>E. histolytica</i> (a) Grande race avirulente ↑ ↓ ? (b) Grande race virulente
Amibiase pathogène	↑		
Subclinique		<i>E. dysenteriae</i>	Phase latente dans la lumière intestinale ↑ ↓
Clinique	Phase virulente ou tissulaire (forme « magna »)		Phase envahissant la paroi intestinale

ment avirulentes qui sont absolument inoffensives pour l'homme dans les régions tempérées. Ces souches n'étant pas dangereuses, elles ont peu d'importance en médecine et peuvent être négligées en pratique (BRUMPT, 1949). Il est intéressant de remarquer, à ce propos, qu'au cours de la première guerre mondiale, malgré l'idée que toutes les souches d'*E. histolytica* étaient pathogènes, on estimait, dans les milieux officiels de Grande-Bretagne, que le dépistage et le traitement des porteurs d'amibes ne s'imposaient pas et que ces porteurs ne feraient courir aucun danger sérieux à la population si on les laissait reprendre librement contact avec elle (BOYD, 1957). Toutefois, il y a un réel danger quand les souches virulentes introduites par des porteurs venant de régions endémiques, par exemple par la main-d'œuvre nord-africaine en France (SCHNEIDER, 1960), n'ont pas encore eu le temps de s'atténuer.

SUMMARY

The author studies the amebae of the *histolytica* morphological complex. This complex contains *Entamoeba hartmanni*, which is not pathogenic and has no medical significance, and *Entamoeba histolytica*, which is the only etiological agent of amebiasis. The incidence of carriers of this parasite is about 20 o/o of the world population; this fact suggest that the health of 560 millions individuals is more or less endangered. Actually, the number of clinical cases represents only a very small fraction of the total incidence. Most carriers are infested by « minute » commensal forms which are not pathogenic. However, in a certain percentage of cases, the ameba may penetrate into the tissues and induce clinical symptoms. The invading and pathogenic capacity of a strain seems to be a stable character; whence the existence of cosmopolitan virulent and avirulent strains. However, it is impossible to differentiate these races without studies on experimental animals.

Although the virulence of a strain seems to be a stable character, certain facts suggest the possibility of reversibility: exotic virulent strains are most often unable to adapt themselves to temperate climates; the apathogenic race may have derived from the pathogenic one by loss of virulence. Virulent amebae might also derive from the adaptation of avirulent ones.

Wellcome Laboratories of Tropical Medicine, Londres.

BIBLIOGRAPHIE

- ACTON (H. W.). — *Entamoeba histolytica* carriers and their treatment. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1933, 27, 119.
 ADAMS (A. R. D.) et SEATON (D. R.). — Amoebiasis in England as a household disease. *Brit. med. Journ.*, 1949, 2, 136.

- ANDREWS (J.) et ATCHLEY (F.). — Negative occult tests in carriers of the dysentery-producing *Entamoeba histolytica*. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1932, **99**, 1340-1342.
- AVAKIAN (A. A.). — Characteristics of the parasite, epidemiology and clinical picture of amoebiasis. *Journ. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* (Moscow), 1956, **10**, 56 (Résumé : *Biol. Abstr.*, 1958, **32**, 580).
- BEAVER (P. C.), JUNG (R. C.), READ (T. R.) et ROBINSON (T. A.). — Experimental *Entamoeba histolytica* infections in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 1000.
- BIRD (R. G.) et NEAL (R. A.). — The virulence of strains of *Entamoeba histolytica* from Bahrain, Persian Gulf. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* (sous presse).
- BOYD (J. S. K.). — Dysentery : some personal experiences and observations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 471.
- BOYD (Sir J.). — Some observations on human amoebiasis. *Journ. trop. Med. Hyg.*, 1961, **64**, 1.
- BRUMPT (E.). — Étude sommaire de l'*Entamoeba dispar* n. sp., amibe à kystes quadrinucléés, parasite de l'homme. *Bull. Acad. Méd.*, 1925, **44**, 943.
- BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, 1949, 6 éd., I, Paris.
- BUCCO (G.) et CHIEFFI (G.). — Sulle varietà morfologiche di *Entamoeba histolytica*. III. Variazione del diametro dei ceppi. *Riv. Parassitol.*, 1955, **16**, 3.
- BURROWS (R. B.). — *Entamoeba hartmanni*. *Amer. J. Hyg.*, 1957, **65**, 172.
- BURROWS (R. B.). — Morphological differentiation of *Entamoeba hartmanni* and *E. polecki* from *E. histolytica*. *Amer. Journ. trop. Med. Hyg.*, 1959, **8**, 583.
- DE CARNERI (I.). — Studi sulla virulenza di *Entamoeba histolytica*. I. *Riv. Parassitol.*, 1958a, **19**, 7.
- DE CARNERI (I.). — Distinzione dei ceppi stabilmente apatogeni di *E. histolytica* da quelli patogeni in fase avirulenta. *Riv. Parassitol.*, 1958b, **19**, 175.
- DE CARNERI (I.). — Recherches sur l'origine possible des souches apathogènes d'*Entamoeba histolytica*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958c, **51**, 616.
- DE CARNERI (I.). — A propos de la détermination de la pathogénicité possible de souches avirulentes d'*E. histolytica*. *Proc. VIth Internat. Congr. Trop. Med. Malaria*, Lisbon, 1958d, **3**.
- CHANG (S. L.). — Studies on *Entamoeba histolytica*. V. On the decrease in infectivity and pathogenicity for kittens of *E. histolytica* during prolonged cultivation and restoration of these characters following encystment and direct animal passage. *J. Inf. Dis.*, 1945, **76**, 126.
- DESCHENS (R.). — Le pouvoir pathogène des amibes dysentériques en culture, ses relations avec l'enkystement. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1939, **32**, 923.
- DESCHENS (R.). — Nouvelles données sur la relation existant entre l'enkystement et la conservation du pouvoir pathogène des amibes dysentériques en culture. *Ann. Inst. Pasteur*, 1941, **67**, 468.
- FAUST (E. C.). — Amebiasis in the New Orleans population as revealed by autopsy examination of accident cases. *Amer. J. Trop. Med.*, 1941, **21**, 35-48.
- FAUST (E. C.). — The multiple facets of *Entamoeba histolytica* infection. *Internat. Rev. trop. Med.*, 1961, **1**, 43.

- GNEZDILOV (V. G.). — Contribution à la biométrie et à la statistique des kystes d'*Entamoeba histolytica*. *Rev. Microbiol.* (Saratov), 1934, 13, 137-589.
- GOLDMAN (M.). — Microfluorimetric evidence of antigenic differences between *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba hartmanni*. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1959, 102, 189.
- GOLDMAN (M.), CARVER (R. K.) et GLEASON (N. N.). — Antigenic analysis of *Entamoeba histolytica* by means of fluorescent antibody. II. *E. histolytica* and *E. hartmanni*. *Exper. Parasitol.*, 1960, 10, 366.
- HILLEMAND (P.) et CATTAN (R.). — L'amibiase en France : étude clinique et thérapeutique. *Gaz. Méd. France*, 1950, 57, 743.
- HOARE (C. A.). — *Handbook of medical protozoology*, London, 1949.
- HOARE (C. A.). — Amoebiasis in Great Britain. *Brit. Med. J.*, 1950, 2, 238.
- HOARE (C. A.). — The commensal phase of *Entamoeba histolytica*. *Exper. Parasitol.*, 1952, 1, 411.
- HOARE (C. A.). — Symposium on the laboratory aspects of amoebiasis. I. Introduction. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 303.
- HOARE (C. A.). — The enigma of host-parasite relations in amoebiasis. *Rice Institute Pamphlet*, 1958a, 45 (1), 23.
- HOARE (C. A.). — Public health hazards of amoebiasis in the light of its host-parasite relations. *Roy. Soc. Health J.*, 1958b, 78, 681.
- HOARE (C. A.). — Host-parasite relations in amoebiasis. *Vestnik Leningrad Univ.*, 1960, 15, 57.
- HUNNINEN (A. B.) et BOONE (H. A.). — Studies on the pathogenicity of various strains of *Entamoeba histolytica* in the rabbit. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 6, 32.
- JAMES (W. M.). — A study of the *Entamoebae* of man in the Panama Canal Zone. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1914, 8, 133-320.
- JAMES (W. M.). — Some observations on intestinal amoebiasis due to infection with *Entamoeba histolytica*. *Ann. Rept. Unit. Fruit Co. Med. Dept.* (Boston), 1927, 16, 185-200.
- JAMES (W. M.). — Human amoebiasis due to infection with *Entamoeba histolytica*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1928, 22, 201-225.
- KRUPP (I. M.) et FAUST (E. C.). — Parasitologic surveys in Cali, Departamento del Valle, Colombia. IV. Experimental study in guinea pigs of the pathogenic capacity of *Entamoeba histolytica* from infected persons in Ward Siloe, Cali. *J. Parasitology*, 1959, 45, 449.
- KUENEN (W. A.) et SWELLENGREBEL (N. H.). — Die Entamoeben des Menschen und ihre Praktische Bedeutung. *Cbl. Bakt.* (I. Orig.), 1913, 71, 378.
- LÖSCH (F.). — Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. *Arch. path. Anat.*, 1875, 65, 196.
- MATHIS (C.) et MERCIER (L.). — L'amibe de la dysenterie, *Entamoeba dysenteriae*, Councilman et Lafleur, 1891. *Bull. Inst. Pasteur*, 1916, 14, 641.
- MELENEY (H. E.) et ZUCKERMAN (L. K.). — Note on a strain of small race *Endamoeba histolytica* which became large in culture. *Amer. J. Hyg.*, 1948, 47, 187-188.
- MILLER (M. J.) et GILANI (A.). — The clinical significance of non-dysenteric intestinal amoebiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951, 45, 131-136.

- MORTON (T. C.), NEAL (R. A.) et SAGE (M.). — Indigenous amoebiasis in Britain. *Lancet*, 1951, 260, 766-769.
- NAPIER (L. E.). — The cyst-passer. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1947, 50, 169-174.
- NEAL (R. A.). — Some observations on the variation of virulence and response to chemotherapy of strains of *Entamoeba histolytica* in rats. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951a, 44, 439.
- NEAL (R. A.). — The duration and epidemiological significance of *Entamoeba histolytica* infections in rats. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951b, 45, 363.
- NEAL (R. A.). — The influence of encystation upon the virulence of *Entamoeba histolytica* in rats. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 48, 533.
- NEAL (R. A.). — Strain variation in *Entamoeba histolytica*. III. The influence of the bacterial flora on virulence to rats. *Parasitology*, 1956, 46, 183.
- NEAL (R. A.). — Symposium on the laboratory aspects of amoebiasis. III. Virulence in *Entamoeba histolytica*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 313.
- NEAL (R. A.). — The pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. *Proc. Vth Internat. Congr. Trop. Med. Malaria*, Lisbon, 1958, 3, 350.
- NEAL (R. A.) et VINCENT (P.). — Strain variation in *Entamoeba histolytica*. I. Correlation of invasiveness in rats with clinical history and treatment of the experimental infections. *Parasitology*, 1955, 45, 152.
- NEAL (R. A.) et VINCENT (P.). — Strain variation in *Entamoeba histolytica*. II. The effect of serial liver passage on the virulence. *Parasitology*, 1956, 46, 173.
- REICHENOW (E.). — Die pathogenetische Bedeutung der Darmprotozoen des Menschen. *Zentr. Bakt. (Abt. I. Orig.)*, 1931, 122 (*Ber. 14. Tag. deutsch. Verein. Mikrobiol.*, 195).
- RIDLEY (D. S.) et SCHOFIELD (F. D.). — The comparative pathogenicity of small race *Entamoeba histolytica* and other intestinal parasites. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 514.
- SAPERO (J. J.), HAKANSSON (E. G.) et LOUITT (C. M.). — The occurrence of two significantly distinct races of *Entamoeba histolytica*. *Amer. J. Trop. Med.*, 1942, 22, 191.
- SCHENSNOVICH (V. B.). — A study on the pathogenicity of strains of *Entamoeba histolytica*, isolated from healthy carriers. *Med. Parasitol. (Moscow)*, 1955, 24, 317 (Résumé : *Trop. Dis. Bull.*, 1956, 53, 444).
- SCHNEIDER (J.). — Essai de classification des manifestations cliniques de l'amibiase en fonction de l'origine de la contamination chez 2.111 malades observés à Paris de 1948 à 1960. *Bull. Soc. Pâth. exot.*, 1960, 53, 671.
- SHIMURA (S.). — A non-pathogenic tetragenous ameba. I. *J. Exp. Med.*, 1918, 28, 415.
- SIMI' (T.). — Infection expérimentale de l'homme par *Entamoeba dispar* Brumpt. *Ann. Parasitol.*, 1931, 9, 385.
- SLUITER (C. P.). — *Die dierlijke parasieten van den mensch*. 5^e éd., Amsterdam.
- VINCENT (P.) et NEAL (R. A.). — Duration of invasiveness of *Entamoeba histolytica* maintained *in vitro*. *Parasitology*, 1960, 50, 449.

EXPERIMENTS ON THE MORPHOLOGY AND BIOLOGY OF *ENTAMOEBIA HISTOLYTICA* AND ON THE MICROISOLATION OF CYSTS

By C. W. REES

The data that have been obtained since the pioneer studies of LOESCH (1875) on the morphology of *Entamoeba histolytica* include those concerning the structure of the nucleus and which are useful in making generic and specific identification, also those on encystation, the biological process which protects the parasite during transfer from one host to another and thus leads to survival of the parasitic species. The characteristics of «small races» of the amoeba are less clearly defined. Experimental studies on morphology include: (1) those concerning transition from the trophozoite to the cyst, which has no carry-over bacteria, and (2) those on the «ripening» processes prerequisite to «hatching» of the tetranucleate amoeba. The classic experiments of DOBELL (1928) show how trophozoites may be eliminated from cyst suspensions by passage through dilute hydrochloric acid, and thus how harvests of viable cysts may be identified and used experimentally. Some applications of this knowledge were made with use of a micromanipulator (REES, 1942) to separate cysts from the complex bacterial flora, wash them free from bacteria, and produce cultures of the amoebae with only one species of bacterium (monoxenic cultures, DOUGHERTY, 1953). Details of this method are presented later in the text, but it may be said here that its limitations include the failure of the protozoan to grow in complete absence of an associate even though *Trypanosoma cruzi* (PHILLIPS, 1950) or preparations of embryonic cells (SHAFFER, SIENKIEWICZ and WASHINGTON, 1953) may serve instead of bacteria.

The discoveries of FLEMING (1929) concerning lethal effects of penicillin on species of bacteria were utilized by SHAFFER and FRYE (1948) in producing cultures of the amoeba that are almost bacteria-free. The associated bacterium, tentatively designated as a *Bacteroides*, produces no gas or change in pH of the medium. Marked advantages of the S-F over certain other monoxenic cultures where gas and acid are produced were thus demonstrated. The enormity of the problem of comparing strains of the amoeba with one another in the presence of complications attributable to bacteria was emphasized by DOBELL and LAIDLAW (1926) as follows: «Culti-

vation of the amoeba by methods involving such a number of unknown variables which sort themselves out in the end by chance is obviously unscientific. Success often depends on luck. »

FREEDMAN (1950) stated that « The absolute dependence of *E. histolytica* on a living associate is well illustrated in the way in which certain antibiotics halt amoebic dysentery whilst not affecting liver abscess. » ELSDON-DEW, FREEDMAN and the group of investigators with whom they are associated have produced evidence that pathogenicity, sometimes attributed to the amoeba, is due in whole or in part to the associated bacteria. Their evidence emphasizes the importance of eliminating the crude flora prior to assessing the characteristics of strains of the amoebae. Our efforts have, therefore, been directed toward substituting the Bacteroides for the crude flora of strains. As shown below, we have attained this goal with some strains by methods of treatment with antibiotics used by SHAFFER and associates. However, in certain other cases where species of Gram-positive bacteria as yet unidentified were present, antibiotic methods alone have not been successful. The bacteria have withstood concentrations of bactericidal agents that could not be tolerated by the amoeba. Continuation of our experiments on microisolation of cysts from bacteria and cultivation of their progeny under defined conditions has therefore been indicated.

MATERIALS AND METHODS OF PROCEDURE

Models of our micromanipulator which were described and illustrated by REES (1942, 1955) have essential features of those shown by CHAMBERS and KOPAC (1950). The model now in use having a Brinkmann base is illustrated in figure 1 of the present report. The tip of the micropipette may be moved throughout the field of the microscope and the meniscus controlled by the Fitz Leur syringe assembly, acting on a column of mercury for intake or outthrust of organisms.

Figure 2 shows cysts from a crude culture of the amoeba and a collection from this source that were cleared by microisolation. In practise from one to as many as ten cleared cysts are drawn into the micropipette, passed through one or more additional containers of sterile saline and finally injected into medium in a test tube or within a microtube. A « watch glass », figure 3, has marked advantages over flat-bottomed dishes for « centering » the cyst collections under the microscope.

The preparation of the S-F medium was described by SHAFFER, SHULER and KEY (1958) as follows: « An as yet unidentified Gram-

negative anaerobic *Streptobacillus* (now called a *Bacteroides*) is incubated for 24 hours at 37° C in fluid thioglycollate medium (Baltimore Biological Laboratories No. 1360) containing 1 percent glucose and 0.1 percent rice starch. This culture is then centrifuged horizontally (International PR 2) at 2,000 r. p. m. for 45 minutes. The supernatant fluid which is known to contain 30 to 70 million viable bacterial cells per ml. is collected and used as base for the medium. Of this fluid 2.5 ml. are added to culture tubes containing 0.1 ml. of normal horse serum and 0.7 ml. of saline which contains 1,000 units of penicillin G potassium. The medium is then inoculated with appropriate material containing inocula of *E. histolytica* and layered with petrolatum to maintain anaerobic conditions. The amoebae propagate very actively in the medium and have characteristic growth curves. » Special precautions to insure viability of the *Bacteroides* include tri-weekly transfer in thioglycollate medium and frequent Gram-staining.

Although in our work none of the steps noted above could be eliminated without loss of the amoebae, a series of aspirations from a vacuum line has greatly simplified the procedures with less hazard of contamination with « stray » bacteria. The following operations with equipment shown in figure 4 make provision for 8 cultures of amoebae. The *bacteroides* culture, fresh from the incubator is aspirated into centrifuge tubes and spun, as directed by SHAFER *et al.* The centrifugate is then aspirated into a fresh container. The penicillin-serum components are added to a small Erlenmeyer flask in amounts of 8,000 units of the antibiotic and 800,000 gammas of serum in a total of 5 ml. of saline. The centrifugate in the amount of 20 ml. is withdrawn into a graduated burette of 25 ml. capacity, discharged into the antibiotic-serum mixture, thoroughly mixed, and the entire 25 ml. then taken up into the burette. From this source 8 tubes of medium are dispensed into culture tubes. A calculation shows 8,000/25 or 320 units/ml. of penicillin and 800,000/25, 32,000 gammas/ml. of serum.

Monoxenic and other cultures of trophozoites of the amoeba were obtained (1) directly from patients, (2) from the Illinois State Laboratory of Public Health, through the courtesy of Miss SNYDER and Miss EVERETT, (3) from Dr. SHAFER's laboratory, and (4) from Mr. STAHL of Hektoen Institute. Supplies of cysts from cultures *in vitro* were provided by Dr. R. L. McQUAY, Parasitologist of Mt. Sinai Hospital (McQUAY, 1956, 1957, 1961). A considerable number of cyst-harvests per week were obtained over a period longer than a year. Cultures of *Trypanosoma cruzi* for work on trypanosome-amoeba interrelationships (PHILLIPS, 1950) were supplied by Mr. PHILLIPS and also by Dr. OTTO of Abbott Laboratories.

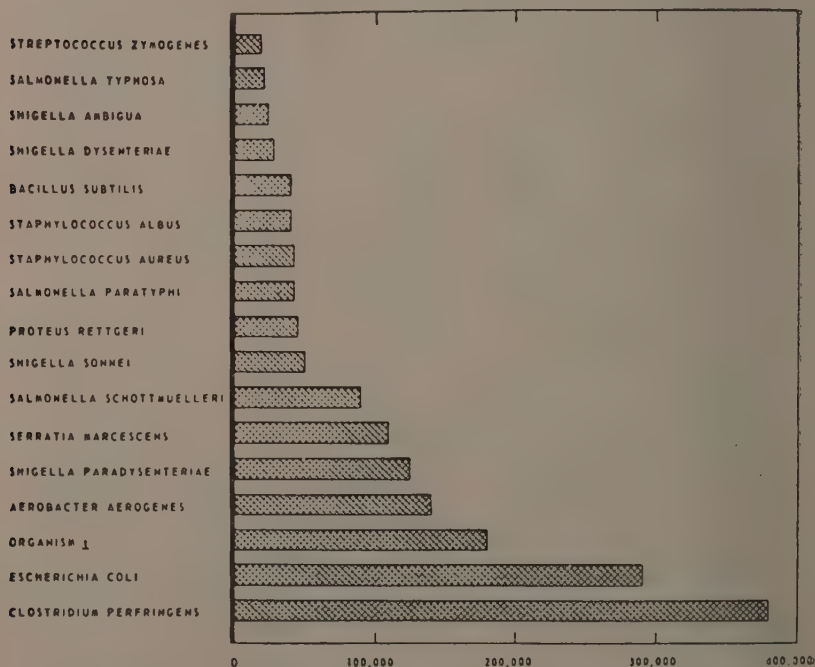
EXPERIMENTAL DATA

The work reported herein is a sequel to that already reported by REES, KEY and SHAFFER (1960). In the present series, attempts were made without success to transfer amoebae from cultures established by microisolation of cysts with organism *t*. Some experiments with monoxenic cultures, summarized in tables I and 2, furnish confirmation of statements noted above by DOBELL and by FREEDMAN concerning marked differences in effects of single species of bacteria on growth of the amoeba. Table I shows that more than half of the tubes from crude cultures that received one amoeba each were negative on incubation compared with an average of 52 progeny from the same strains following their establishment in monoxenic cultures. Table II, summarizing yields from monoxenic cultures with 17 different species of bacteria, shows fewer than 100 amoebae/ml. from the lowest category compared with more than 400,000/ml. from the highest. The four pure lines furnishing figures for table III are the only ones that we have thus far been able to establish with *Escherichia coli* by treatment with antibiotics as employed by Dr. SHAFFER and associates. Attempts during a period of more than six months to transfer six other strains designated as 1429, 940, 690, SIMS, REVIERIA and JANETTE, to S-F medium, or to monoxenic *E. histolytica*-*Escherichia coli* were unsuccessful either by the antibiotic method or through microisolation of cysts. Using criteria of DOBELL (1928) as well as of later investigators, the cyst-harvests from Dr. McQUAY were treated with dilute hydrochloric acid, prior to tests on excystation, and specimens were examined in iodine-KI for percentages in the tetranucleate stage. Persistent use of the colon bacillus arose from the demonstrated interchangeability of monoxenic cultures of the amoeba with this bacillus with those in the S-F medium. As already indicated, however, there was no emergence of amoebae from this association. A number of attempts were made without success to obtain excystation of bacteria-free cysts in the S-F medium. However, experiments conducted late in 1960 and early 1961, using *Clostridium welchii* as the source of factors of excystation, gave positive results with all of the six strains, except 690 which produced very few cysts. Within 72 hours, there was very rich growth of amoebae. Judicious use of penicillin in the cultures of strain 1429 with *Cl. welchii* led to the disappearance of this bacillus with resultant good growth of amoebae in the S-F medium. Thus far, our efforts to attain this goal with any of the other strains have not succeeded although good growth occurred in modified S-F wherein 320 gam-

TABLE I. — *Single-cell isolations of Entamoeba histolytica into S-F microcultures before and after monoxenic establishment with Escherichia coli.*

Strain	Before		After	
	No. of cultures	Amoebae at 72 hrs.	No. of cultures	Amoebae at 72 hrs.
Wilson.	10	17	5	226
Anderson	20	0	5	377
200.	30	10	5	171
K-9 (control)	—	—	5	261
Totals.	60	27	20	1,035

TABLE II. — *Comparative Growth of Entamoeba histolytica in monoxenic cultures with indicated species of bacteria.*



From *Problems in Amoebiasis*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois (1955).

TABLE III. — *Microisolation of trophozoites of Entamoeba histolytica from monoxenic cultures with Escherichia coli in whole egg medium to microcultures of S-F medium (*)*.

Designation of strain	Microtube number	Results of incubation	
		24 hours	48 hours
K-9	1	14 amoebae	30 amoebae
	2	35 »	62 (**) »
	3	26 »	45 »
	4	12 »	42 »
	5	13 »	82 »
Wilson	1	20 amoebae	75 amoebae
	2	12 »	30 »
	3	65 »	81 (**) »
	4	16 »	40 »
	5	11 »	negative tube broken
200	1	3 amoebae	20 amoebae
	2	13 »	46 »
	3	7 »	25 »
	4	9 »	35 »
	5	16 »	45 (**) »
Anderson	1	11 amoebae	30 amoebae
	2	32 »	150 (**) »
	3	12 »	100 »
	4	18 »	72 »
	5	20 »	25 »

(**) Selected for transfer to S-F test tube medium which was found positive at 96 hours of incubation.

mas/ml. of Streptomycin were added to the penicillin content. In agreement with FREEDMAN, MADISON and ELSDON-DEW (1957) we have not had the success in eliminating *Cl. welchii* that was anticipated from the reports of JACOBS (1947). The above investigators reported as follows: « The method of JACOBS (1946) using killed *Escherichia coli* had failed in our hands. Large doses of penicillin in Locke's egg medium for various periods also failed to get rid of *Cl. welchii*. » It appears, however, in the light of data indicating the occurrence of a number of strains of *Cl. welchii* differing markedly among themselves and of differences among strains in various kinds of medium, that the term *Cl. welchii* without refer-

(*) Each microtube was inoculated with 5 amoebae.

ence to these differences does not adequately indicate the kind of bacterium used. When first obtained for the present investigations *Cl. welchii* grew feebly in the whole egg medium, but after several transfers in Brewer's thioglycollate medium as suggested by WILSON and MILES (1955) and back-transfer to the whole egg, the data noted above on excystation were readily obtained. However, after several additional transfers in the thioglycollate medium the bacterium became markedly proteolytic to the extent that the egg slant was broken down in periods of incubation as short as 24 hours, and excystation was no longer demonstrable.

More recently some experiments on excystation have been conducted in medium with *T. cruzi*, as recommended by PHILLIPS and BARTGIS (1954), and PHILLIPS *et al.* (1955); thus far with inconclusive results. The problem of finding media for excystation from which the amoeba may be transferred readily to S-F medium has thus far not been solved.

DISCUSSION

The foregoing accounts show that even with simplifications under which *Entamoeba histolytica* may be cultivated *in vitro* there are no experimentally valid data on the actual nutritional requirements of this animal parasite. The factors about which the least is known are the indispensable ones commonly supplied by an associated species of bacteria but replaceable in some cases by thermolabile preparations from a species of *Trypanosoma* or from certain kinds of embryonic tissues. The closest approach to positive statements about this amoeba arises from tests that yield positive results. The considerable number of publications about what are commonly called small-race amoebas that have appeared since the paper of DOBELL and JEPS (1918) have not yielded data that require modification of the statement at the beginning of the present text, that the characteristics of these amoebae are less clearly defined than those of large races. An outstanding contribution based on experimental work was made by REARDON and BARTGIS (1949). Cysts of a small race were microisolated from the stool specimen of a nine-year old girl. From a collection of several hundred cysts that were isolated from bacteria a series of 10 tubes of Locke's whole egg medium in which organism *t* was growing, was seeded with 10 cysts per tube. Amoebae developed in 7 of these cultures. Four were diagnosed on day four, and one each on days 7, 8 and 9. Unfortunately these cultures of *E. histolytica*-organism *t* became accidentally

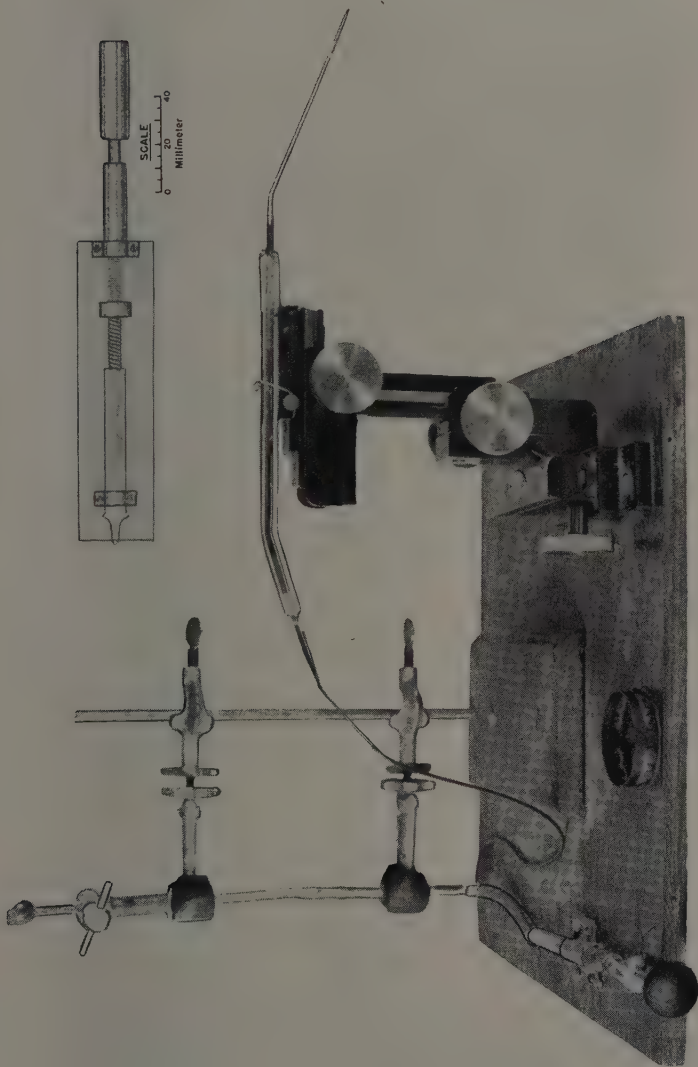


Fig. 1.

The micromanipulator assembly now in use at the Chicago Medical School. The functions of the brinkmann base, the fitz-luer syringe apparatus (in the assembly and insert) and the tubular connections for control of the meniscus within the micropipette through a column of mercury, are self-explanatory.

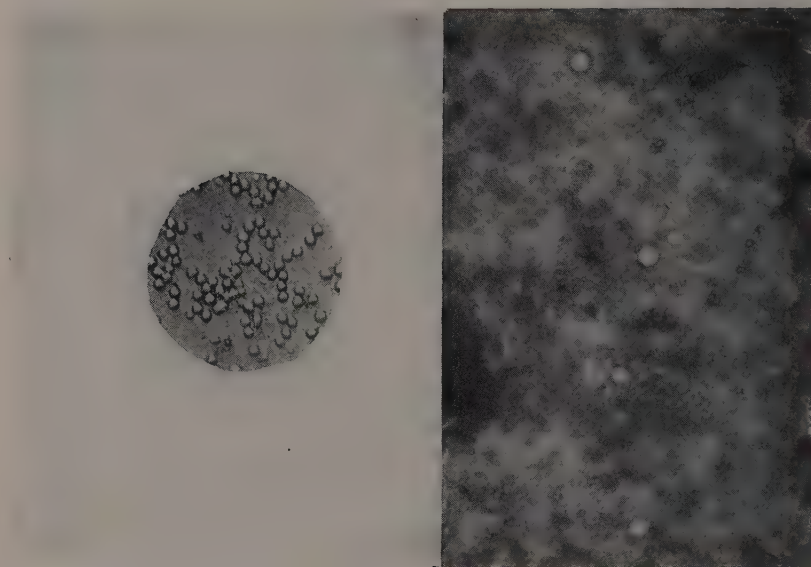


Fig. 2.

Left: Cyst harvest from crude culture of the amoebae. Magnification considerably higher than for right-hand illustration. Six cysts are shown somewhat out of focus which caused the coronas.
Right: Portion of a microscopic field of microisolated cysts. Final clearance from bacteria is conducted on 10 cysts at a time by passage through two or more additional changes of sterile NaCl.



Fig. 3.

Container of sterile rice starch that may be dispensed into medium in test tubes by inverting the container and holding the tube under the « bell »; also a watch glass that serves better than flat-bottomed dishes for centering cysts under the microscope.

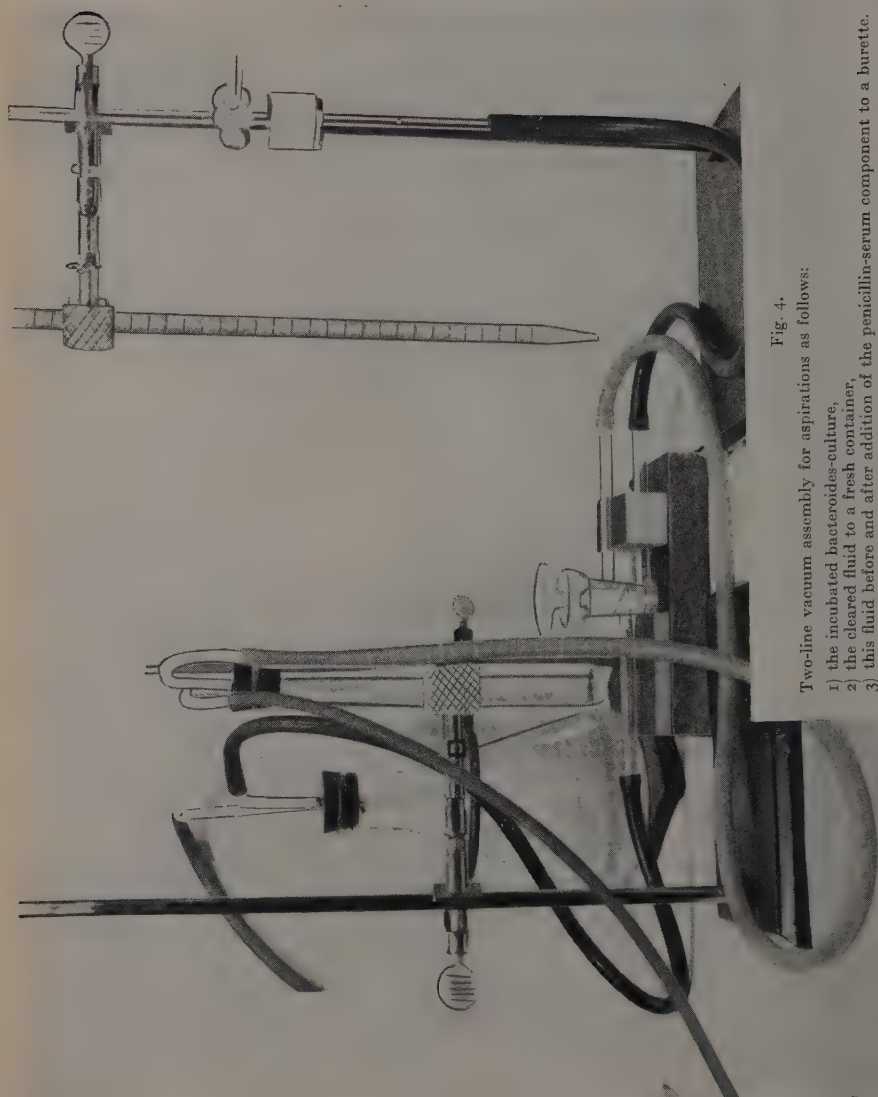


Fig. 4.
Two-line vacuum assembly for aspirations as follows:

- 1) the incubated bacteroides-culture,
 - 2) the cleared fluid to a fresh container,
 - 3) this fluid before and after addition of the penicillin-serum component to a burette.
- The medium is dispensed into test tubes from the burette.

contaminated with « stray » bacteria but the crude culture is still available as small-race N. I. H. 110.

Although in the hands of « experts » some S-F cultures of large-race amoebae developed by SHAFFER and associates have been maintained for several years, such maintenance is time consuming and fraught with many pitfalls. Some of these difficulties are related to the short-term keeping qualities of the medium for *Bacteroides* and also for amoebae. Many of these difficulties have been avoided during the present investigation by development and maintenance of monoxenic *E. histolytica*-*Escherichia coli* in the durable whole egg medium. Without exception such cultures from microtubes have been readily transferable to S-F medium in test tubes.

RÉSUMÉ

Il est décrit une technique de base pour la séparation unitaire des formes végétatives et des kystes d'amibes en culture et dans les produits pathologiques. La séparation des amibes et des bactéries afin d'obtenir des cultures pures est facilement réalisable par l'usage d'un micromanipulateur à colonne de mercure, particulièrement efficace que l'auteur présente.

Il peut être obtenu avec cet équipement, des cultures mixtes, des cultures pures mixtes en association avec *T. cruzi* et des cultures pures d'amibes.

REFERENCES

References are listed in the order of appearance in the text rather than chronologically.

- DOBELL (C.). — Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. I. General introduction. II. Description of the whole life-history of *Entamoeba histolytica* in cultures. *Parasitology*, 1928, 20, 357-412.
- DOUGHERTY (E. C.). — Problems of the nomenclature for the growth of organisms of one species with and without associated organisms of other species. *Parasitology*, 1953, 42, 259-261.
- REES (C. W.). — The construction of a micromanipulator for the isolation of protozoa. *Am. J. Trop. Med.*, 1942, 22, 487-492.
- PHILLIPS (B. P.). — Cultivation of *Endamoeba histolytica* with *Trypanosoma cruzi*. *Science*, 1950, 3, 8-9.
- SHAFFER (J. G.), SIENKIEWICZ (H. S.) and WASHINGTON (J. E.). — The propagation of *Endamoeba histolytica* in tissue-bearing culture without accompanying bacteria or other microorganisms. *Am. J. Hyg.*, 1953, 57, 366-379.
- FLEMING (SIR ALEXANDER) (1922). — See « Penicillin, its practical application ». Philadelphia, Blakiston, 1946, 1-380.

- SHAFFER (J. G.) and FRYE (W. W.). — Studies on the growth requirements of *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Hyg.*, 1948, **47**, 214-221.
- DOBELL (C.) and LAIDLAW (P. P.). — On the cultivation of *Entamoeba histolytica* and some other entozoic amoebae. *Parasitology*, 1926, **18**, 283-318.
- FREEDMAN (L.). — The epidemiology of amoebiasis in Durban. *South African Med. J. Lab. Tech.*, 1958, **32**, 797-798.
- REES (C. W.). — Problems in amoebiasis. Springfield, Illinois. Thomas, 1955, I-119.
- CHAMBERS (R. W.) and KOPAC (M. J.). — Micrurgical technique for the study of cellular phenomena. In McClung, C. E. Handbook of Microscopical Technique. 3rd ed. New York, Paul B. Hoeber, 1950, I-790.
- SHAFFER (J. G.), SHULER (R. W.) and KEY (I.). — The ingestion of altered bacterial structures by *E. histolytica* in the Shaffer-Frye medium. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, **7**, 302-308.
- MCQUAY Jr. (R. M.). — Charcoal medium for growth and maintenance of large and small races of *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Clin. Path.*, 1956, **26**, 1137-1141.
- MCQUAY Jr. (R. M.). — Strains of small-race *Entamoeba histolytica* in outdated blood bank medium. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1957, **94**, 539-541.
- MCQUAY Jr. (R. M.). — Preliminary observations on the encystation of large and small race strains of *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Clin. Path. Med.*, 1961, **35**, 40-43.
- REES (C. W.), KEY (I.) and SHAFFER (J. G.). — Some quantitative data on the growth of *Entamoeba histolytica* from single-cell isolations in microcultures. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1960, **9**, 164-167.
- FREEDMAN (L.), MADDISON (S. E.) and ELSDON-DEW (R.). — Monoxenic cultures of *Entamoeba histolytica* derived from human liver abscesses. *South African J. Med. Science*, 1958, **23**, 9-12.
- JACOBS (L.). — The elimination of viable bacteria from cultures of *Entamoeba histolytica* and the subsequent maintenance of such cultures. *Am. J. Hyg.*, 1947, **46**, 172-176.
- PHILLIPS (B. P.) and BARTGIS (I. L.). — Effects of growth *in vitro* with selected microbial associates and of encystation and excystation on the virulence of *Entamoeba histolytica* for guinea pigs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, **3**, 621-627.
- PHILLIPS (B. P.), WOLFE (P. A.), REES (C. W.), GORDON (H.), WRIGHT (W. H.) and REYNIERS (J. A.). — Comparative results of intracecal inoculation of germ-free, mono-contaminated, and conventional guinea-pigs with *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **4**, 675-691.
- DOBELL (C.) and JEPPI (M. W.). — A study of diverse races of *Entamoeba histolytica* distinguishable from one another by dimensions of their cysts. *Parasitology*, 1918, **10**, 320-350.
- REARDON (L. V.) and BARTGIS (I. L.). — The cultivation of the small race *Entamoeba histolytica* with a single species of bacteria. *J. Parasitol.*, 1949, **35**, 218-219.
- BREWER (JOHN H.). — Clear liquid medium for the « aerobic » cultivation of anaerobes. *J. A. M. A.*, 1940, **115**, 598-600.

The S-F medium referred to in this manuscript was prepared by Baltimore Biological Laboratories, under directions of Dr. BREWER. The medium No. 1360 has the following formula :

Trypticase	20.0
Sodium chloride	2.5
Dipotassium phosphate	1.5
Sodium thioglycollate.	0.6
Methylene blue.	0.002
l-Cystine	0.4
Sodium sulfite	0.2
Agar.	0.5

WILSON (G. S.) and MILES (A. A.). — Topley and Wilson's principles of Bacteriology and Immunity. 1955. The Williams and Wilkins Company, Baltimore.

SOME EXPERIMENTS ON EXCYSTATION OF *ENTAMOEBIA HISTOLYTICA* IN WHOLE EGG MEDIUM CONTAINING *ESCHERICHIA COLI*

Supplement to a manuscript entitled :

EXPERIMENTS ON THE MORPHOLOGY AND BIOLOGY OF *ENTAMOEBIA HISTOLYTICA* INCLUDING MICROISOLATION OF CYSTS

By C. W. REES

The failures noted in the above report to induce excystation of the amoeba in cultures with the colon bacillus, in marked contrast with results from *Clostridium welchii*, were very disappointing in view of the indicated usefulness of the colon bacillus-cultures. More comprehensive data have now been obtained as a check against the above failures, through the courtesy of Dr. McQUAY, who produced large numbers of cysts *in vitro* from stools of a patient who harbored *Ancylostoma duodenale* in addition to the amoeba. Approximately 200 cysts per harvest were microisolated, cleared from bacteria, and inoculated 10 at a time into whole-egg tubes of medium that had been inoculated with *E. coli*, and the same number into cultures of *Cl. welchii*, to serve as controls. Stock cultures of the two species of bacteria were supplied through the generosity of Dr. SHAUGHNESSY, Director of the Illinois State Laboratory of Public Health. The experiments are summarized in the following table:

Date of test	Species of bacteria	No. of tubes	No. showing amoebae	Species of bacteria	No. of tubes	No. showing amoebae
7-21-1961	<i>E. coli</i>	6	0	<i>Cl. welchii</i>	5	1
8-2-1961	<i>E. coli</i>	8	0	<i>Cl. welchii</i>	10	6
8-10-1961	<i>E. coli</i>	8	0	<i>Cl. welchii</i>	8	1
8-11-1961	<i>E. coli</i>	5	0	<i>Cl. welchii</i>	5	1
Totals		27	0		28	9 or 32 o/o

DISCUSSION

The very extensive literature on *Entamoeba histolytica* dates back even beyond the classical experiments of DARLING (1913) and shows that excystation may be brought about without bacteria in some media assembled through collaboration of physicists, biochemists, bacteriologists, and protozoologists. The experiments here reported, on the other hand, may be repeated even by lone investigators in areas where clinical amoebiasis is prevalent. The whole-egg medium may be prepared by strict adherence to principles of bacterial technique. Successively prepared lots of medium are remarkably uniform and have long-term keeping qualities. In agreement with REES *et al.* (1941) the data presented here show absence of excystation with *E. coli* from inocula of 10 lots of cysts, but good results from *Cl. welchii*. The differences between these species of bacteria may provide a basis for demonstration of factors that are not demonstrable by other methods of approach. It is of interest that pathogenicity has been demonstrated by PHILLIPS *et al.* (1955) in germ-free guinea-pigs inoculated with the colon bacillus. Some of the strains of this bacillus maintained by Dr. SHAUGNESSY are listed as pathogens.

LITERATURE CITED

- DARLING (S.). — Observations on the cyst of *Entamoeba tetragena*. *Arch. Internal Med.*, 1913, **11**, 1-14.
- PHILLIPS (B. P.), WOLFE (P. A.), REES (C. W.), GORDON (H. A.), WRIGHT (W. H.) and REYNIERS (J. A.). — Studies on the ameba-bacteria relationships in amebiasis. — Comparative results on intracecal inoculation of germ-free, monocontaminated, and conventional guinea pigs with *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1955, **4**, 675-692.
- REES (C. W.), REARDON (L. V.), JACOBS (L.) and JONES (F.). — Problems encountered in the growth of *Entamoeba histolytica* developed by microisolation. *Am. J. Trop. Med.*, 1941, **21**, 567-578.

NOUVELLES DONNÉES CONCERNANT L'ENKYSTEMENT SPONTANÉ D'ENTAMOEBA HISTOLYTICA EN CULTURE

Par L. LAMY

Nous avons déjà émis, à plusieurs reprises, différentes considérations concernant l'enkystement des Amibes dysentériques *in vivo* et en culture, en précisant en particulier, comment il convient d'interpréter la formation et la présence des kystes dans l'intestin.

Si l'enkystement constitue un phénomène capital dans le cycle biologique des Protozoaires et tout particulièrement dans celui des Amibes dysentériques et si le kyste représente un stade indispensable pour la propagation de l'espèce, c'est lui, qui en fin de compte, doit fournir des éclaircissements dans le diagnostic, la pathogénie, l'épidémiologie et la prophylaxie de la maladie amibienne.

Chez l'Homme, l'observation montre que les choses semblent, en partie, se passer de la façon suivante :

1° Il est exact que l'enkystement n'apparaît, ni comme un phénomène constant, ni même comme un phénomène régulier.

2° Cet enkystement, lorsqu'il se produit intéresse un grand nombre de trophozoïtes. D'une manière générale, chez un sujet éliminant des kystes, on ne trouve pas quelques kystes par-ci par-là, mais un grand nombre de kystes.

3° De plus, nous savons que cet enkystement ne se produit pas chez des individus présentant des troubles intestinaux importants et surtout pas chez ceux qui manifestent un syndrome dysentérique aigu avec hémorragies. Il ne se produit pas davantage dans l'intérieur des tissus.

4° On sait également, que si on provoque une irritation de la muqueuse intestinale, à l'aide d'un purgatif par exemple, chez un porteur d'Amibes présentant normalement des kystes dans ses selles, on observe immédiatement une diminution importante et même une disparition complète des kystes, alors que des trophozoïtes plus nombreux sont expulsés avec les selles.

Ce fait est bien connu également, pour d'autres Amibes comme *E. coli* et pour des Flagellés comme les *Giardia*. En effet, quand le transit intestinal est normal et même dans des selles plus ou moins pâteuses, on trouve toujours les kystes, à l'exclusion des trophozoïtes. Au contraire, si l'on provoque une diarrhée importante ou que celle-ci

se produise spontanément, on voit alors apparaître les trophozoïtes dans les selles.

De tout cela, nous concluons :

1^o Que l'enkystement ne se produit que dans un intestin où le transit est normal, c'est-à-dire en l'absence de manifestations pathologiques importantes. Le « porteur dit sain » ou asymptomatique représente le type même de l'hôte normal d'*E. histolytica*.

2^o Que l'Amibe dysentérique est un parasite dont le biotope normal est l'intestin humain normal ou subnormal.

Intestin normal, cela signifie conditions physiques, chimiques et physico-chimiques favorables c'est-à-dire répondant aux exigences de cette espèce : pH, potentiel, d'oxydo-réduction composition de la flore bactérienne associée, etc.

L'influence et l'importance de la flore bactérienne ont été signalées et étudiées par de nombreux auteurs. C. DOBELL tout particulièrement et ce fut même une de ses dernières études, a essayé de voir quelles espèces bactériennes sont susceptibles d'intervenir dans l'induction et la conduite de l'enkystement.

C'est DOBELL également, qui dès 1928 mit au point une technique permettant de provoquer l'enkystement des Amibes en culture. Depuis lors de nombreuses méthodes plus ou moins compliquées et d'efficacité inégale furent préconisées : YORKE et ADAMS, 1926-1927 ; TSUCHIYA, 1937 ; PICK, 1941 ; ZUCKERMAN et MELENEY, 1945 entre autres.

Mais laissons de côté cette question de l'enkystement provoqué, question d'ailleurs bien mal résolue et voyons ce qui se passe spontanément *in vitro*.

Deux idées sont couramment émises :

1^o Celle de personnes étrangères à l'étude des Protozoaires et qui pensent, logiquement d'ailleurs, que les Amibes dysentériques s'enkystent normalement et d'une manière régulière en culture.

2^o Au contraire, les personnes ayant l'habitude d'entretenir des cultures au laboratoire diront que les Amibes dysentériques ne s'enkystent pas ou ne s'enkystent plus spontanément *in vitro*.

Tout se passerait, en effet, comme si la pipette de repiquage intervenant régulièrement et efficacement, la raison d'être de l'enkystement et du kyste étant devenue inutile, celui-ci ne se forme plus. C'est une interprétation très finaliste, mais l'on retrouve un phénomène comparable, par exemple, dans la disparition des formes sexuées de *Plasmodium berghei*, chez l'animal de passage, la Souris ou le Rat, ou dans les cas d'impaludation expérimentale avec *P. vivax* chez l'Homme, où la pipette ou la seringue remplace la trompe du Moustique.

Toutefois C. DOBELL en particulier et quelques autres auteurs ont signalé la présence de kystes dans de jeunes cultures entretenues sur milieu comportant de l'amidon de riz, mais tous ces auteurs ont signalé la cessation rapide de l'enkystement dans ces cultures.

Nous avons nous-même signalé, en 1957, la persistance de l'enkystement spontané chez 2 souches, mais qui déjà étaient entretenues en culture respectivement depuis 1 et 2 ans.

A la suite de ce résultat intéressant, nous avons voulu poursuivre l'étude de ce phénomène d'enkystement spontané d'*E. histolytica* en culture.

Pour cela nous avons multiplié les souches et en les installant sur divers milieux, nous nous sommes efforcé, non seulement de créer des conditions optimum, mais de maintenir ces conditions identiques tout au long des repiquages.

Parmi plusieurs souches, nous en avons retenu 4 différant par leur provenance géographique, par le degré d'importance des manifestations pathologiques présentes dans l'intestin des porteurs au moment du prélèvement, par la durée totale de séjour en culture. Ces souches varient également et naturellement par la composition de la flore bactérienne associée à chacune d'elle.

Ces 4 souches présentent les caractéristiques suivantes et proviennent :

— Une d'un ancien militaire d'Indochine présentant à l'époque des troubles dysentériques aigus avec présence de trophozoïtes hématophages. Durée de culture = 4 ans.

— Une d'un malade venant du Maroc avec des manifestations colitiques marquées, mais non aiguës. Présence de trophozoïtes. Durée de culture = 6 ans et demi.

— Une d'un sujet n'ayant jamais vécu en dehors de France et porteur de très nombreux kystes. Durée de culture = 6 ans.

— Une d'un échantillon de selles pour lequel nous n'avons pas de renseignements, mais qui présente la particularité d'avoir été expédié de province par la poste et de n'avoir été mis en culture que quelques jours après l'émission. Durée de culture = 3 ans.

Toutes ces souches sont entretenues depuis lors sur divers milieux, mais en particulier sur milieu de DOBELL et LAIDLAW comportant : sérum de Cheval coagulé, Ringer-sérum liquide et additionné en permanence d'amidon de riz. Repiquage tous les 5 jours.

Ces 4 souches continuent à donner des kystes spontanément et ceci quelle que soit la provenance géographique de la souche, c'est-à-dire la composition de la flore bactérienne globale associée, qu'il s'agisse d'un malade présentant au moment du prélèvement, une dysenterie aiguë, une colite marquée ou d'un sujet asymptomatique ; que seuls des trophozoïtes aient été présents dans le prélève-

ment ou seulement des kystes. Cet enkystement apparaît d'une façon irrégulière et discontinue certes, mais sans avoir cessé depuis des périodes allant jusqu'à plus de 6 ans.

Cette persistance constitue, en effet, le point essentiel de l'expérience, le reste : discontinuité, irrégularité et importance quantitative de l'enkystement, ne fait que confirmer ce qui se passe réellement *in vivo*, dans l'intestin.

Les Amibes provenant des 2 sujets présentant des manifestations aiguës ou subaiguës et sans kystes, au moment du prélèvement ont retrouvé dans le milieu de culture des conditions normales et ont recommencé leur enkystement.

Les Amibes provenant des kystes des 2 sujets asymptomatiques ont continué à s'enkyster dans les mêmes conditions.

Si ces souches continuent à s'enkyster spontanément c'est parce que l'ensemble des facteurs du milieu, y compris la flore bactérienne globale n'a pas changé et constitue un *optimum* favorable au développement de ces organismes et à l'accomplissement de leur cycle biologique. Nous sommes en quelque sorte dans les conditions d'un *intestin normal*, où l'enkystement apparaît *spontanément*.

Des variations dans les conditions du milieu de culture, qu'il s'agisse de conditions chimiques, ou physico-chimiques provoquées directement par addition de substances diverses ou indirectement par modification de la flore bactérienne, sont capables d'empêcher l'enkystement. De même et pour des causes analogues, l'apparition de conditions pathologiques dans l'intestin empêchent la formation des kystes.

Une culture sera modifiée par introduction accidentelle de Bactéries étrangères à celles qui proviennent de l'intestin d'où elle a été isolée : nombreuses espèces bactériennes peuvent passer inaperçues et paraître ne rien changer pratiquement à la souche ; d'autres gênent la multiplication des Amibes ; certaines enfin sont capables de modifier leur comportement et en particulier d'empêcher l'enkystement.

L'observation répétée de nos cultures nous conduit même à penser que, sans apport de Bactéries étrangères, certaines espèces parmi les nombreuses espèces présentes dans les souches sont capables, pour des raisons non déterminées exactement, de prendre à certains moments l'avantage et d'induire en quelque sorte l'apparition des kystes, ou *vice versa* d'arrêter l'enkystement, alors que se produit une intense multiplication des trophozoïtes comme si la culture correspondait à un état pathologique de l'intestin.

Dans les mêmes conditions, dans l'intestin, la multiplication spontanée de certaines espèces bactériennes entraîne des manifestations pathologiques et l'arrêt de l'enkystement ; *vice versa* le retour à un transit normal entraîne la réapparition des kystes.

Nous pouvons donc mettre en parallèle les phénomènes suivants :

Intestin		Culture
Conditions normales	→ + K	Conditions normales → + K
↑↓		↑↓
Conditions patholog.	→ o K	Conditions anormales → o K

Nous pensons pour notre part, que seules les souches conservées et entretenues dans des conditions de culture constantes et optimums sont capables de constituer une *unité* susceptible de donner des réponses sinon identiques, en tout cas très voisines de celles qu'elles ont données et donneraient *in vivo*.

Naturellement, il ne faut pas appeler *culture*, le résultat de l'ensemencement d'Amibes observées dans un examen pratiqué il y a 48 heures. Il ne faut pas davantage appeler culture, une souche que l'on « tourmente » à tous les repiquages en ajoutant, un jour quelques centaines d'unités de pénicilline, pour stopper une flore qui paraît gênante, puis quelques jours après, du chloramphénicol parce que la pénicilline n'agit plus et que des Bactéries résistantes sont apparues.

Un expérimentateur ne doit pas non plus considérer comme *culture valable*, telle souche qui lui a été fournie sans indication de provenance, sans savoir ni quand elle a été isolée, ni quels traitements elle a ou non subis.

Une *culture vraie* doit être installée depuis longtemps, connue dans ses antécédents, entretenue sur milieux ne comportant aucune substance susceptible de venir fausser son comportement normal et dans des conditions sensiblement constantes.

Dans ces conditions et d'un point de vue pratique, une *culture* constitue une *unité* et un *témoin* tout à fait superposable au milieu intestinal et au comportement des Amibes qui s'y trouvent et capable d'apporter au biologiste des renseignements susceptibles d'être appliqués à la clinique et à la thérapeutique.

Résumé. — Quelle que soit la provenance géographique des souches, le degré d'importance des manifestations pathologiques du porteur au moment de l'ensemencement, la durée totale de séjour en culture, la composition globale de la flore bactérienne associée, l'enkystement spontané peut continuer à se faire d'une façon irrégulière et discontinue, mais indéfinie pourvu que des conditions favorables soient réalisées. Des variations spontanées dans les conditions de milieu sont capables d'induire ou d'empêcher l'enkystement et ceci d'une manière tout à fait superposable à ce qui se passe *in vivo* chez l'Homme, avec l'apparition de conditions pathologiques ou au contraire au moment du retour à un transit subnormal.

SUMMARY

The author points out the importance of encystment and describes the conditions of appearance and disappearance of the cysts in carriers of dysentery amebae. After having observed during several years the persistence of spontaneous encystment of two strains of *E. histolytica*, the author studied this phenomenon on various strains cultivated on different media, in optimal conditions, these conditions remaining always the same during all the subcultures.

Four strains were studied. They differ from one another by the following characters : 1° Their geographical origin (Indochina, Morocco, France). 2° The importance of the pathological symptoms observed in the carriers at the moment of isolation. 3° The total duration of the culture time. 4° The global composition of the associated flora. For six years, these four strains have continued to spontaneously encyst, in an irregular and discontinuous manner, as it is the case in the intestine. The observation of these cultures show that spontaneous variations of the medium may have an action on encystment, either inducing or inhibiting it. This corresponds to the phenomena taking place in man, when pathological conditions appear, or on the contrary when the patient recovers a subnormal functional condition.

*Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.*

SECTION 2

DONNÉES NOUVELLES RELATIVES
A L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMIBIASE

Présidence : le PROFESSEUR C. A. HOARE

L'ÉCOLOGIE D'ENTAMOEBA HISTOLYTICA
ET L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMIBIASE

Par N. H. SWELLENGREBEL

En 1913, on publia deux mémoires, l'un de WALKER et SELLARDS aux îles Philippines, l'autre de KUENEN et de moi-même à l'île de Sumatra. Je vais les citer, l'un sous le nom de « Walker », l'autre sous le nom de « Kuenen ».

Ces auteurs signalent l'existence de porteurs sains de kystes d'*E. histolytica*. Mais ils ne sont pas d'accord quand ils expliquent le rapport entre le porteur sain et le parasite qu'il héberge. Ce manque d'accord devient évident quand on prend note de la production des kystes telle qu'elle a été décrite par l'un et l'autre de ces auteurs.

Production des kystes, selon WALKER.

WALKER connaît les amibes qui habitent le tissu du gros intestin. Elles sont hématophages ; elles émettent brusquement de pseudopodes volumineux ; bref, elles sont identiques à celles décrites par SCHAUDINN en 1903, sous le nom d'*Entamoeba histolytica*. Ces amibes, je vais les nommer « amibes tissulaires », retenant le nom de SCHAUDINN pour indiquer l'espèce.

A part des amibes tissulaires, WALKER en connaît d'autres. Elles sont de taille plus petite, leurs pseudopodes sont minces, leur protoplasme ne contient pas d'inclusions. WALKER les reconnaît comme les amibes décrites par ELMASSIAN en 1909 sous le nom d'*Entamoeba minuta* ; mais il n'admet pas qu'elles représentent une espèce nouvelle : elles font part de l'espèce *E. histolytica*. Elles ne constituent pas même un stade autonome dans le cycle évolutif de cette espèce.

Elles ne représentent qu'un stage précurseur de kystes. Elles sont des amibes tissulaires qui ont quitté les tissus, qui se sont rétrécies et arrondies, et qui ne tarderont pas à s'envelopper d'une paroi kystique. Ces petites amibes, WALKER les appelle « stage prékystique », nom qui persiste à nos jours.

Production des kystes, selon KUENEN.

KUENEN, lui aussi, distingue les amibes tissulaires, et les petites amibes qui produisent les kystes. Comme WALKER, il reconnaît les dernières comme les amibes minuta d'ELMASSIAN. Mais il ne rejette pas ce nom, comme l'a fait WALKER. Au contraire, KUENEN l'a retenu. Non pas pour désigner une nouvelle espèce, mais pour indiquer qu'il existe un stade particulier dans le cycle évolutif d'*E. histolytica*, indépendant du stade tissulaire. Ce stade n'habite pas les tissus, mais la cavité du gros intestin. C'est là qu'il se multiplie et qu'il avale des grains d'amidon et des bacilles amylobacter. C'est le stade minuta qui produit les kystes, et pas le stade tissulaire.

*Rapport entre l'E. histolytica et le porteur sain de kystes,
selon WALKER.*

La relation qui existe entre ce parasite et son hôte est déterminée par un élément constant : le parasite et un élément variable : l'hôte.

Le parasite est l'amibe tissulaire. Ce parasite n'est pas variable, parce que l'amibe tissulaire, qui creuse des ulcères dans la paroi du côlon, est toujours pathogène. L'individu qui passe des kystes dans ses selles, porte, par conséquence, des ulcères intestinaux. Une telle personne n'est pas un porteur sain, comme l'a confirmé FAUST 28 ans plus tard.

C'est à ce point que DOBELL (1919, p. 59) a corrigé les vues de WALKER. Quoique le parasite est invariablement pathogène, l'hôte n'est pas nécessairement malade. D'une part, il y a des individus très susceptibles, qui répondent à la présence des parasites en souffrant de dysenterie amibienne aiguë. D'autre part, il y a des individus peu susceptibles, qui deviennent des porteurs sains dès qu'ils ont acquis l'infection. C'est que le pouvoir régénérateur de l'hôte balance le pouvoir destructeur du parasite : le parasite creuse l'ulcère, l'hôte le guérit presque aussi vite.

Ce n'est donc que l'hôte qui rend le parasite plus ou moins nocif. Il le rend plus nocif par une grande susceptibilité, ou manque de pouvoir régénérateur. Il le rend moins nocif par une susceptibilité peu développée, ou pouvoir régénérateur considérable.

*Rapport entre l'E. histolytica et le porteur sain de kystes,
selon KUENEN.*

La relation qui existe entre ce parasite et son hôte est déterminée par deux éléments variables : le parasite et l'hôte.

a) *Le Parasite.* — Comme je l'ai dit, le parasite se présente sous deux phases : la phase minuta non pathogène, et la phase tissulaire pathogène. La phase minuta, qui produit les kystes, est permanente ; cependant, parmi les amibes minuta qui habitent un hôte particulier, il y a un nombre variable qui peut subir la métamorphose, c'est-à-dire se transformer en amibes tissulaires.

Quand les amibes minuta d'un certain hôte montrent aucune inclination à la métamorphose, la virulence de l'*E. histolytica* qui habite cet hôte sera nulle, et l'hôte sera un porteur sain de kystes. Quand les amibes minuta d'une autre personne sont particulièrement inclinées à la métamorphose, la virulence de l'*E. histolytica* qui habite cette personne sera considérable ; et l'hôte souffrira de dysenterie.

En somme, la virulence de l'*E. histolytica* dépend de la tendance de ses amibes minuta à se transformer en amibes tissulaires ; en d'autres termes : elle dépend du manque de stabilité des amibes minuta. La virulence varie parce que la stabilité des minuta varie.

b) *L'Hôte.* — La variabilité de l'hôte se montre par la variabilité de sa résistance à l'invasion parasitaire.

L'hôte résistant (peu suceptible) se défendra avec succès contre l'attaque d'une population amibienne dont la phase minuta est vivement inclinée à la métamorphose. L'hôte susceptible (de faible résistance) ne réussira pas à parer l'attaque que dans le cas que les amibes minuta ne montrent qu'une inclination faible à se transformer en amibes tissulaires.

Résumé des vues contradictoires.

De ce court aperçu, il résulte que tout dépend des amibes minuta : représentent-elles un stage éphémère prékystique, ou une phase autonome, dans le cycle évolutif de l'*E. histolytica* ? De ces deux vues contradictoires on a accepté l'une et rejeté l'autre, ou l'on a fait justice à l'autre, sans pourtant rejeter l'une. La tâche que j'ai assumée, c'est d'accepter l'une et l'autre et de désigner à chacune la place qui lui convient.

Je ne manquerai pas de revenir à WALKER dans un court délai, mais d'abord il faut considérer une des conséquences de l'autonomie de sa phase minuta, à savoir :

Le commensalisme d'E. histolytica.

L'existence de la phase minuta dans le cycle évolutif de l'*E. histolytica* permet au parasite de vivre sur les muqueuses de son hôte sans lui nuire. KUENEN a décrit cette relation en disant que les amibes minuta vivent comme des « saprozoaires ». DOBELL (1919, p. 61) a remplacé ce nom inapproprié par le nom correct de « commensal ».

En effet, *E. histolytica* répond aux idées qu'on se fait d'un commensal : elle dépend complètement de son hôte ; sous la forme d'amibes minuta elle vit à la surface des muqueuses intestinales sans y causer aucun trouble ; poussée par des influences qui affectent soit le parasite, soit son hôte, elle se transforme en amibes tissulaires qui quittent la surface des muqueuses et envahissent les tissus sous-jacents.

Supposons qu'*E. histolytica* se comporte en tous points comme les autres commensaux bien connus. Alors on sera justifié à affirmer que sa virulence, c'est-à-dire son inclination à pénétrer les tissus, s'accroît à mesure que les amibes passent plus rapidement d'un hôte à l'autre. Ce passage accéléré s'effectuera à la suite d'un contact direct plus étroit, ou d'une contamination plus intense et plus massive des eaux potables ou des denrées alimentaires.

Partant de la même supposition, on affirmera aussi que la virulence d'*E. histolytica* soit renforcée par toute influence qui affaiblit la constitution générale de l'hôte, y compris sa résistance. Parmi la multitude de conditions affaiblissantes on cite : la nutrition insuffisante ou mal ajustée ; les influences climatiques détériorantes ; l'effet irritant d'une flore intestinale de composition très variée, comprenant souvent des éléments pathogènes.

Les caractères du commensal en général et de l'*E. histolytica* en particulier, que je viens de citer, ont des rapports avec deux aspects de l'écologie du parasite. Ces aspects sont connus sous les noms de « amibes des pays chauds » et « souches des amibes ». C'est impossible de les séparer ; mais il faut commencer quelque part — et je commence avec les pays chauds.

Les pays chauds.

Par ce terme, j'entends les régions où l'été est chaud, souvent long. Elles sont situées dans les tropiques, les sous-tropiques, et là où le climat est rigoureusement continental. La population est mal nourrie ; elle néglige l'hygiène du milieu ambiant.

Le contraire, les pays tempérés, ce sont les pays littoraux de l'Europe occidentale et tout autre pays qui leur ressemble.

En termes généraux, on peut affirmer que le rapport qui existe

entre l'homme et l'*E. histolytica* sera influencé défavorablement par les conditions qui règnent dans les pays chauds.

Cela s'entend. Les défauts sanitaires favorisent le passage rapide d'*E. histolytica* d'une personne à l'autre, et augmentent ainsi la virulence du parasite. Les mêmes défauts favorisent le passage rapide des bacilles intestinaux plus ou moins pathogènes, si prolifiques dans ces régions. Ainsi ils rendront ces bacilles plus virulents et diminueront la résistance des muqueuses intestinales. L'influence directe du climat et la nutrition défectueuse auront des conséquences analogues.

S'il en est ainsi on pourrait s'attendre à ce que la virulence acquise en pays chaud diminue, aussitôt que l'*E. histolytica* est transportée en pays tempéré : là il n'y aura plus de circulation accélérée des kystes ; et l'hôte n'y sera plus affaibli par l'influence directe de la chaleur, par la malnutrition, ou par les bacilles intestinaux pathogènes.

Cependant, aux pays tempérés on ne sait que trop bien qu'on ne doit pas s'attendre à cette diminution de la virulence des amibes importées des pays chauds. Non seulement l'ancien dysentérique souffrira de rechutes, mais on verra des cas autochtones : des individus qui tombent malades à la suite d'un contact avec un cas importé.

En somme, les amibes du pays chaud introduites en pays tempéré retiennent leurs caractères — du moins pour quelque temps. Pendant ce temps, elles seront plus à craindre que les amibes du pays tempéré, qui ne sont que rarement pathogènes.

Les souches de l'E. histolytica.

Les amibes d'un pays chaud, qui continuent à se distinguer des amibes d'un pays tempéré, après qu'elles ont été introduites dans ce dernier pays, porteront le nom de « souche d'un pays chaud », à l'encontre d'un groupe qu'on appellera « souche d'un pays tempéré ».

On devra veiller aux porteurs sains de kystes produits par une souche des pays chauds. La virulence de cette souche — même si elle est temporaire — nous avertit que sa phase minuta manque de stabilité : qu'elle pourrait se transformer en amibes tissulaires, soit dans l'intestin de celui qui passe les kystes dans ses selles, soit dans l'intestin de celui qui avale ces kystes.

On ne veillera pas aux porteurs sains d'une souche de pays tempéré, quoiqu'on sache qu'à de rares occasions, une telle souche puisse causer l'amibiase intestinale, et même l'hépatite amibienne.

Dans la plupart des cas, il sera impossible d'identifier une souche

individuelle de l'*E. histolytica*, excepté par son origine. Mais il sera possible d'établir l'étendue de la variabilité de l'ensemble des souches. Entre les deux extrêmes, d'une forte virulence d'un côté et d'une virulence très faible de l'autre, s'étend toute une gamme de variations par rapport à la relation qui existe entre le parasite et son hôte.

Il s'agit de connaître ces extrêmes.

L'un de ces extrêmes est bien connu. C'est l'*Entamoeba dispar* de notre maître, le professeur ÉMILE BRUMPT. On la reconnaît par l'adaptation parfaite à son hôte. C'est qu'à son cycle évolutif manque le stade tissulaire (ou presque). Toute autre souche est pathogène pour les petits chats, même celle qui n'est pas pathogène pour les rongeurs. Mais l'*E. dispar* est inoffensive, même pour les petits chats.

L'autre extrême se laisse connaître par son manque d'adaptation presque complet. Il ne se présente à l'observateur que sous la forme d'amibe tissulaire. Sa phase minuta est tellement instable qu'elle semble être éteinte, ou réduite à un stage qui paraît comme le produit des amibes tissulaires et qu'on a nommé stage prékystique. Bref, l'autre extrême n'est rien que l'amibe de WALKER mentionnée dans les premiers paragraphes de mon rapport.

Quant aux *souches intermédiaires*, entre ces deux extrêmes, on a tâché de les séparer l'une de l'autre par leur virulence ; d'abord par égard aux petits chats ; puis, quand elles se montraient trop susceptibles, par égard aux rongeurs, inoculés dans le cæcum. On les a considérées comme des variations éphémères dont la virulence s'accroît, sous l'influence de bacilles dans l'intestin ou dans un milieu de culture. On leur a donné le rang de races héréditaires, dont les caractères sont indépendants du milieu ambiant. Enfin, on a tâché de les séparer en se basant sur le diamètre de leurs kystes (1).

Pour le moment, on ne connaît que l'étendue de leur variabilité et l'on ignore combien de souches existent entre les extrêmes : deux, trois, un nombre indéterminé, toujours sujet à des changements ? On ne saurait le dire.

Néanmoins, elles existent, ces souches insaisissables, et, que plus est, elles ne sont pas à ignorer quand il s'agit de décider du choix des mesures à prendre contre les porteurs sains de kystes. Quelle que soit l'ignorance, on sait tout au moins que le porteur sain puisse héberger soit des souches à minutas assez stables et pas trop virulentes ; soit des souches à minutas instables, et de virulence élevée. Mais on n'aura que la géographie pour les distinguer.

(1) L'*Entamoeba hartmanni*, bien entendu, restera hors discussion.

Amibiase et eau potable.

Il n'y a rien de surprenant que les kystes d'*E. histolytica* soient transmis, suspendus dans l'eau potable. Leur longévité est considérable quand l'eau est pure (KUENEN, 1913).

Mais aux États-Unis d'Amérique, on a signalé des épidémies aiguës d'amibiase, à la suite de contaminations massives des eaux potables. Épidémies d'une magnitude comparable à celles de l'Amérique sont inconnues en d'autres pays, où l'amibiase, tant fréquente qu'elle soit, est au fond sporadique. C'est pour cela qu'on a mis en doute la réalité de leur existence (J. BOYD, 1961).

Je ne sais pas si cette critique est bien fondée : l'histoire d'autres maladies causées par des commensaux offre des exemples d'une conversion temporaire de conditions sporadiques en conditions épidémiques précédée d'une accélération insolite de la circulation du commensal parmi la population exposée à l'infection inaccoutumée.

Par conséquent, si l'on accepte le commensalisme de l'*E. histolytica*, on n'apercevra rien d'inattendu ou d'explicable dans ces événements américains. Bien entendu, cela ne prouve pas qu'ils se soient vraiment passés.

RÉSUMÉ

Il existe des faits, difficiles à réconcilier avec la notion que l'*E. histolytica* est immuable dans sa pathogénicité. Mais ces faits sont intelligibles quand on regarde l'amibe comme un parasite dont la pathogénicité peut décroître, ou même s'effacer, sans qu'il soit expulsé du corps de son hôte ; en d'autres termes : quand on accepte l'*E. histolytica* comme un commensal.

L'état de commensalisme d'*E. histolytica* implique l'existence du stade minuta dans son cycle évolutif. Cet état accepte, en outre, l'amibe sans stade tissulaire d'ÉMILE BRUMPT à laquelle se rallie la majorité des auteurs si on l'envisage sur le plan racial et non spécifique, et l'amibe sans stade minuta — ou presque — de WALKER, comme les éléments qui constituent les extrêmes dans le tableau des variations de la virulence du commensal. Les termes intermédiaires entre ces extrêmes se rangent en une série, caractérisée par une virulence croissante d'*E. histolytica* associée à une stabilité décroissante de la phase minuta.

Chaque terme représente une des souches qui, ensemble, constituent l'espèce *E. histolytica*. A présent, il est impossible de se prononcer quant à la nature de ces souches. Mais on ne peut pas les ignorer,

même si elles sont de nature éphémère. Car à un moment donné, le médecin sera appelé à décider du sort médical d'un porteur sain de kystes. Et alors il sera de son devoir de s'assurer si ce sont des kystes de pays tempéré ou de pays chaud — en termes généraux : des kystes indigènes ou exotiques, les uns négligeables, les autres, pleins de menace.

SUMMARY

It is difficult to reconcile certain facts with the notion of immutable pathogenicity of *E. histolytica*. However, these facts become intelligible if one considers the ameba as a parasite the pathogenicity of which can decrease or even disappear, in other words, if one considers *E. histolytica* now as a commensal, now as an infectious agent.

The commensalism of *E. histolytica* implies: 1° The existence of a « minute » stage in the evolution cycle. 2° The notion of ameba without tissular stage (*E. dispar*) according to E. BRUMPT. 3° The existence of strains of usually pathogenic ameba according to WALKER. These two headings constitute the extremes of the virulence variations of the commensal; the intermediate terms range in a series characterized by an increasing virulence of *E. histolytica* associated with a decrease of stability of the minute phase. It is therefore possible to admit races and varieties within the species *E. histolytica* strains. *E. dispar* described by E. BRUMPT may be considered as a biological apathogenic subspecies, or as a race of *E. histolytica*.

DONNÉES RELATIVES A L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'AMIBIASE

Par L. C. BRUMPT et HO THI SANG

Lorsque autrefois, en une même personne, se trouvaient réunis le clinicien, le microscopiste et l'épidémiologiste, le problème de l'amibiase était d'une lumineuse simplicité. Ainsi DOPTER sut bien distinguer les cas importés de dysenterie des pays chauds et l'amibiase autochtone dont il décrivit le premier cas en 1904.

Depuis lors, la question s'est compliquée à tel point que nous ne saurions aborder l'étude épidémiologique de l'amibiase et de ses causes favorisantes sans nous être assurés auparavant que l'accord est fait sur ses causes déterminantes.

CAUSES DÉTERMINANTES

Parmi celles-ci, il en est de bien connues : ainsi, le rôle des convalescents de dysenterie ou des porteurs sains comme « semeurs » de kystes ; le rôle du kyste qui ne survit que peu de jours dans le milieu extérieur ; la contamination du sujet réceptif : soit directement par contact domestique, familial ou conjugal, soit indirecte du fait de la souillure fécale de l'eau, du sol ou des aliments.

Mais l'accord est loin d'être fait sur le point capital de l'unicité ou de la pluralité des amibes dysentériques.

Pendant longtemps de nombreux protozoologistes n'admettaient l'existence que d'une seule amibe dysentérique, grande ou petite, tantôt pathogène, tantôt avirulente.

Les derniers bastions de l'unicisme sont tombés récemment grâce à une nouvelle étude morphologique due à BURROWS (1957) et à l'immuno-fluorescence selon GOLDMANN (1959).

FREEDMAN et ELSDON DEW (1958) semblent maintenant convaincus que *Entamoeba hartmanni*, décrite en 1912 par VON PROWAZEK, constitue une bonne espèce. A vrai dire, KUENEN et SWELLEN-GREBEL, BRUG, NOLLER, E. BRUMPT s'étaient depuis longtemps ralliés au dualisme des espèces.

S'il a fallu quarante ans pour admettre la validité de l'*E. hartmanni*, combien de temps faudra-t-il pour reconnaître celle de l'*E. dispar* décrite par E. BRUMPT en 1925 ? Cette amibe morphologiquement semblable à *E. dysenteriae* ou *histolytica* dans ses kystes et ses formes végétatives de type *minuta* ou *tetragena* n'est cependant jamais pathogène, et pratiquement jamais hématophage. E. BRUMPT a fondé la distinction de cette espèce cosmopolite sur des critères statistiques, cliniques et biologiques.

Dans les pays tempérés ou froids, le nombre des porteurs de kystes à 4 noyaux représente 5 à 10 0/0 de la population. Jamais parmi ces porteurs sains de kystes ne sont observées des manifestations cliniques comme la dysenterie ou l'hépatite amibiennes ; celles-ci sont au contraire fréquentes dans les pays chauds où la proportion des porteurs de kystes est à peine plus élevée.

Les données statistiques sont confirmées par deux séries d'expériences. Dès 1913, WALKER et SELLARDS, aux Philippines, après avoir fait ingérer des kystes à 20 sujets, obtenaient 4 cas de dysenterie aiguë, 14 cas d'élimination asymptomatique de kystes, et 4 résultats négatifs. Par contre, BEAVER (1956), à la Nouvelle-Orléans, utilisant une souche provenant d'un porteur sain sur 81 volontaires, n'observait aucune infection aiguë bien que l'élimination de kystes ait témoigné, chez presque tous les sujets, de l'installation de l'amibe.

Enfin, les inoculations au jeune chat, animal extrêmement sensible, permettent de distinguer parfaitement les deux espèces d'amibes. Les souches d'*E. dysenteriae* sont mortelles pour le chat qui présente des ulcérations coliques profondes, bourrées d'amibes hématophages. Au contraire, les souches d'*E. dispar* ne tuent pas le chat ; les érosions de la muqueuse sont superficielles et les nombreuses amibes végétatives ne sont qu'exceptionnellement hématophages ; ces différences de comportement des deux espèces se maintiennent au cours des passages en série.

Malgré les faits précités, la validité de l'*E. dispar* est encore contestée ; ainsi BOYD écrivait-il récemment (1961) : « Il est curieux que le portage de kystes n'aboutisse à l'ulcération que dans les Tropiques, fascinant problème auquel aucune explication n'est donnée ». Or seule l'existence de trois espèces différentes d'Entamibes génératrices de kystes à 4 noyaux, est une explication simple de l'épidémiologie de l'amibiase. Et les nombreuses contre-expériences que l'*E. dispar* a suscitées, sont plutôt venues apporter des arguments à la validité de cette espèce.

Un premier pas vient d'être franchi depuis que HOARE a proposé une conception néo-dualiste selon laquelle existent deux espèces d'amibes : la petite espèce non pathogène *E. hartmanni*, et la grande espèce *E. histolytica* dont il existe deux races, l'une pathogène, et l'autre commensale. Nous verrons en étudiant les causes favorisantes de l'amibiase que le caractère d'avirulence est irréversible, fait autrement important que les distinctions subtiles entre souches, races ou espèces.

CAUSES FAVORISANTES DE L'AMIBIASE

I. — Parmi celles-ci, certaines sont bien connues qui favorisent la *dissémination*, la *conservation* et la *transmission* des kystes.

Ces conditions se trouvent réunies dans les pays tropicaux humides, dans les deltas surpeuplés de l'Asie des Moussons où règnent une hygiène déficiente et l'utilisation en culture maraîchère de l'engrais humain frais.

Un fait bien mis en relief est également l'aspect hyperendémique de l'amibiase de guerre, en comparaison de l'endémie habituelle du temps de paix.

II. — D'autres facteurs favorisants trouvent une explication moins évidente, tels : la répartition géographique de l'amibiase, les causes générales exaltant la virulence de l'amibe et les prédispositions individuelles influant sur la réceptivité humaine.

1^o Répartition géographique de l'amibiase.

Classiquement localisée aux pays chauds, l'amibiase a tendance à devenir cosmopolite. Pour délimiter son exacte répartition géographique, l'épidémiologiste doit tenir compte, soit des données cliniques, soit du dépistage microscopique des kystes à 4 noyaux.

A) LES DONNÉES CLINIQUES modernes suivent deux courants de tendance : pour les uns le syndrome dysentérique est rare en comparaison des formes atypiques, frustes, masquées, larvées, camouflées, trompeuses, bâtardes ou surnoisées. Pour les autres, une symptomatologie d'une grande richesse, où la labilité du système neurovégétatif n'est pas oubliée, déborde le cadre colique. A ce point de vue, les descriptions d'un auteur de la Nouvelle-Orléans, d'Antony, dépassent de beaucoup celle des amœbologues européens.

Assez différente est l'expérience du parasitologue, car les conditions d'observation, et par conséquent le processus mental, sont inverses et ont leur point de départ dans la découverte au microscope d'une amibe hématophage. L'interrogatoire du malade révèle alors un séjour aux tropiques et des antécédents de dysenterie. La rectoscopie montre souvent des ulcérations et la symptomatologie extra-intestinale est très pauvre. Le malade guérit si vite et si bien qu'il faut le relancer pour les contrôles coprologiques.

D'une très grande importance sont les *antécédents de dysenterie* ; malheureusement ce mot est très galvaudé et utilisé constamment à tort, à propos de cas de diarrhée. Une inconsciente vantardise pousse le malade à l'employer, de même que le paludéen dit avoir « frôlé la bilieuse » parce que ses urines étaient un peu foncées au cours d'un accès de fièvre intermittente.

Parmi les authentiques syndromes dysentériques, il faut savoir que les Shigelloses sont extrêmement fréquentes dans les pays tropicaux, et, dans une population partiellement immunisée, ne prennent pas toujours l'aspect épidémique. A Dakar, BAYLET (1959) a montré que, pendant les années 1956-1957-1958, les bacilles dysentériques avaient été trouvés dix fois plus souvent que les amibes. Sans vouloir minimiser l'importance de l'amibiase, il convient, dit l'auteur « de la ramener à sa vraie place : beaucoup d'amibiases abusives ne sont que des Shigelloses méconnues ».

Les manifestations hépatiques de l'amibiase, et en particulier l'abcès, renseignent très exactement l'épidémiologiste sur l'importance de l'endémie amibienne, l'affirmation suivante de GRALL conserve toute sa valeur : « on a dit, et nous le répétons, que le terroir de l'hépatite épidémique est celui de la dysenterie des pays chauds.

Au point où nous en sommes de nos investigations sur cette question, il nous paraît justifié de renverser les termes du problème et de prendre comme base de géographie de l'amibiase les connaissances acquises sur la répartition de l'abcès du foie. C'est en effet cette manifestation que l'on peut et que l'on doit considérer comme la signification incontestable de la maladie amibienne... Voilà pourquoi nous déclarons que la dysenterie endémique est limitée aux pays et aux époques où s'observe l'abcès endémique et que sa morbidité et sa mortalité sont en correspondance directe avec la détermination hépatique qui est réellement significative de l'endémicité amibienne ».

Pour illustrer cette thèse, nous pouvons citer quelques exemples : ROUMAGNAC (1958) et ses collaborateurs observent en trois ans à l'hôpital Maillot d'Alger, 109 cas d'amibiase hépatique ; dans les antécédents de 88 d'entre eux fut trouvé un séjour en Indochine. A l'hôpital général de Madras, de 1941 à 1946, 364 hépatites amibiennes furent traitées dans les services de médecine et 84 abcès du foie opérés dans les services de chirurgie (REDDY et THANGAVELU), ce qui nous confirme l'importance de l'amibiase dans le sud de l'Inde.

Une opinion assez courante est que l'amibiase est fréquente en Tunisie ; or, en 12 ans CORCOS observe seulement 6 abcès du foie ; en 25 ans de pratique chirurgicale DEMIRLEAU a opéré seulement 3 abcès hépatiques autochtones contre 400 kystes hydatiques du foie.

En France l'amibiase autochtone a donné lieu à de nombreux travaux. Son importance est évaluée tantôt par des statistiques coprologiques, ce qui est bien, tantôt par ses manifestations cliniques, ce qui est mieux, lorsque des abcès du foie viennent authentifier la réalité de l'amibiase et l'importance de l'endémie : ainsi HELLUY et SCHWARTZ ont-ils étudié un foyer autochtone en Meurthe-et-Moselle, avec environ 1.000 cas d'amibiase, dont 20 abcès du foie.

B) LES STATISTIQUES COPROLOGIQUES. — Dans la plupart des pays du monde ont été établies d'imposantes statistiques coprologiques ; mais elles ne sont pas toujours comparables entre elles ; les techniques d'examen et d'enrichissement ne sont pas standardisées ; l'élimination des kystes comporte ainsi que l'a montré C. MATHIS des périodes négatives et le chiffre obtenu après un seul examen pourrait être au moins doublé si l'on procédait à trois examens successifs chez le même sujet.

Même en faisant abstraction de l'*E. dispar*, nous nous étonnons que certaines statistiques ne fassent pas mention de l'*E. hartmanni* ou de l'*Endolimax nana* ; nous pouvons craindre que les kystes de ces amibes soient allés grossir le nombre des amibes de type dysen-

térique. De même certains laboratoires, dans la recherche des formes végétatives semblent méconnaître jusqu'à l'existence de la fréquente *Dientamoeba fragilis*.

Il convient aussi de tenir compte de l'époque où a été fait le travail et des collectivités sur lesquelles a porté le sondage. Ainsi SCHNEIDER, WOLFROMM et NICOLO trouvent 80 0/0 d'amibiase chez des Européens rapatriés d'Afrique tropicale qui y avaient vécu dans de mauvaises conditions hygiéniques. Après la dernière guerre, SAUTET et ses coll. ont trouvé une proportion de 31 0/0 dans la région de Marseille.

Les deux guerres mondiales, la réinstallation des rapatriés des pays tropicaux et l'importation de main-d'œuvre exotique auraient pu modifier la fréquence de l'amibiase ; en fait le nombre de cas importés d'amibiase et même de cas autochtones a augmenté ; mais la fréquence des porteurs de kystes à quatre noyaux ne s'est guère modifiée depuis 35 ans comme l'indiquent les statistiques établies par POUBLAN (1926), BIDEGARRAY (1927), QUÉRANGAL DES ESSARTS (1933), LAMY (1958) et tout récemment Ho THI SANG (statistique inédite) : les chiffres varient de 3,5 0/0 à 7 0/0. Les partisans de l'*E. dispar* trouvent des arguments dans le contraste entre la constance relative de la fréquence des kystes à 4 noyaux et l'augmentation des cas importés ou autochtones dus à un apport exogène de la véritable *E. dysenteriae*.

Dans les autres pays tempérés ou nordiques, le nombre des porteurs de kystes à 4 noyaux varie entre 5 et 10 0/0 et dans les pays tropicaux entre 5 et 20 0/0. Ainsi à Cuba, BASNUEVO indique une moyenne de 5 0/0 sur 310.698 examens. Pour une proportion à peine double de porteurs de kystes, celle des manifestations cliniques d'amibiase est de 10.000 à 100.000 fois plus fréquente que dans les pays tempérés, fait que les unicistes et les dualistes s'efforcent en vain d'expliquer.

Il ne s'agit pas simplement d'une discussion académique, mais d'un problème pratique d'épidémiologie. La recrudescence de l'amibiase autochtone est confirmée par de nombreux auteurs, en particulier HELLUY et SCHWARTZ en Meurthe-et-Moselle (1952), BOUISSET et ses coll. en Languedoc (1958). Il existe aussi des formes de haute gravité comme celles décrites à Nantes par BOCQUIEN et ses coll. (1960), que l'on peut rapprocher des cas décrits par WAGENWOORT et VAN THIEL en Hollande (1959).

De telles formes hautement virulentes émergent-elles de la masse des millions de porteurs de kystes à 4 noyaux du fait de causes favorisantes, d'infections associées ou d'un terrain déficient ? Dans ce cas, dès que la déclaration obligatoire a donné satisfaction au règlement, l'enquête épidémiologique est close ; que l'amibe fasse

de temps en temps une victime semble un fait à la fois banal et si peu fréquent qu'il ne constitue pas un problème de santé publique.

Si nous considérons, au contraire, que nos millions de porteurs de kystes à 4 noyaux hébergent l'inoffensive *E. dispar*, la constatation d'un véritable cas d'amibiase indique une filiation tropicale, directe ou indirecte, proche ou lointaine qui mérite d'être attentivement recherchée. L'enquête, toujours intéressante n'est pas facile car le diagnostic est souvent retardé et la durée d'incubation est très variable. Dans l'expérience de WALKER et SELLARDS, les quatre cas de dysenterie eurent des incubations de 20, 57, 87 et 95 jours et il existe des exemples d'incubation infiniment plus longue.

Pour que le médecin praticien pense à l'amibiase, faut-il lui dire :

« Tout Français est un amibien qui s'ignore ; l'amibiase est si variée et si atypique dans ses symptômes qu'il faut y penser constamment » ; ou au contraire : « L'amibiase des pays chauds s'observe assez rarement en France ; mais lorsqu'elle s'y présente, son aspect clinique n'est pas modifié par le climat ; il faut donc y penser devant des selles glaireuses et sanglantes ou une hépatomégalie douloureuse et fébrile. »

2° Les facteurs favorisant la virulence des amibes.

L'amibe dysentérique comporte deux cycles commensal et pathogène, ainsi que l'ont établi WALKER, KUENEN, SWELLENGREBEL, MATHIS et LEGER. Mais les raisons pour lesquelles l'amibe commensale devient pathogène et histolytique, sont encore obscures ; certaines causes d'ordre intrinsèque font intervenir une hypothétique mutation de l'amibe ou une fatigue de l'amibe, sans que l'on sache si l'amibe s'enkyste par fatigue, ou si, fatiguée de faire des kystes, elle se réfugie dans les tissus. Plus intéressantes sont les causes extrinsèques faisant intervenir une modification du contenu intestinal, de la muqueuse colique ou une déficience générale de l'organisme. Nous envisagerons ces diverses causes en insistant sur l'infection associée.

A) L'IRRITATION par des substances chimiques de la muqueuse colique favoriserait la greffe de l'amibe. DESCHIENS et P. DECOURT, en expérimentant sur l'amibiase du chat, ont montré l'action favorisante de l'irritation par l'huile de croton. Les purgations salines provoquent des rechutes d'amibiase et l'action réactivante des laxatifs est couramment utilisée dans un but diagnostique. L'épidémiologie de l'amibiase tient compte de l'action irritante des eaux magnésiennes dans les oasis présahariennes.

B) L'amibe s'établirait plus facilement chez des sujets colitiques, que leur colite soit irritative, spasmodique, infectieuse ou carenentielle. Pourtant l'amibe, qui a besoin de mucus, ne peut prospérer que sur une muqueuse relativement saine ; ainsi est-il exceptionnel de trouver des amibes, même des petites espèces non pathogènes, dans la rectocolite ulcéreuse et purulente où la muqueuse subit des altérations considérables.

C) LES AVITAMINOSES sont souvent invoquées parmi les causes favorisantes. FAUST, chez le cobaye, a réussi à prouver le rôle aggravant du régime carencé en vitamine C. Certains auteurs réussissent à créer des lésions amibiennes de la muqueuse du chien en nourrissant cet animal uniquement avec du saumon.

A l'occasion des observations épidémiologiques, il est difficile de tirer des conclusions : dans les camps de déportation d'Allemagne, l'encombrement et la promiscuité favorisaient les infections intestinales. La sous-alimentation provoquait des diarrhées carentielles, des avitaminoses et une déficience de l'état général. Pourtant l'amibiase n'intervint pas dans la morbidité générale ; au contraire, dans les camps japonais de prisonniers de guerre du Sud-Est Asiatique, l'amibiase a sévi gravement. Faut-il en conclure que, s'il y eut des causes favorisantes, ce ne furent pas les mêmes dans ces deux cas, ou encore que les facteurs favorisants étant identiques, les amibes n'appartenaient pas aux mêmes espèces ?

D) LES HÉMORRAGIES INTESTINALES. — Pour certains parasitologues comme KUENEN, MATHIS, la présence accidentelle d'hématies dans le tube digestif exalterait la virulence de l'amibe ; cette idée est séduisante *a priori* car la grande taille et la mobilité de l'amibe hématophage dégagent une impression d'agressivité et de virulence. Mais d'autres espèces d'amibes sont occasionnellement hématophages et n'en deviennent pas virulentes pour autant ; ainsi *E. coli* qui est parfois hématophage en culture et même *in vivo*.

Pour les épidémiologistes, la fréquence comparée des hémorragies digestives dans les pays tempérés et tropicaux, n'explique pas l'immense inégalité de fréquence de l'amibiase.

E) L'INFECTION ASSOCIÉE nous retiendra davantage. Entrevue par KARTULIS (1918), MATHIS (1918), son rôle fut démontré par WESTPHALL (1938) et surtout par R. DESCHIENS (1938). Cette idée fut très féconde en suscitant de nombreuses expériences, en dégagant le rôle du complexe amibe-bactérie dans la physio-pathologie de la maladie et en apportant une conclusion pratique dans la thérapeutique de l'amibiase.

a) *Les bactéries dans les cultures d'amibes.* — L'amibe en culture a besoin de bactéries pour son alimentation. La bactérie lui fournit également des facteurs de croissance et enfin réduisant l'oxygène, elle favorise l'anaérobiose indispensable à l'amibe. Il est possible d'obtenir des cultures monogermes et de déterminer les bactéries les plus favorables : par exemple *Escherichia coli*, les *Paracoli*, *Aerobacter aerogenes*, *Clostridium perfringens*. Le nombre et la taille des amibes et des kystes obtenus en culture, indique la valeur favorisante du germe associé. Les cultures plurigermes sont d'ailleurs plus luxuriantes.

On a pensé généralement que le pouvoir pathogène des amibes était parallèle à leur taille et à celle des kystes. En réalité, FREEDMANN et ELSDON DEW (1958), en ensemençant dans le même milieu de culture deux souches de taille inégale, montrent la persistance des deux populations distinctes d'amibes et de kystes.

Enfin des expériences récentes ont permis à PHILLIPS (1953) de réaliser des cultures d'amibes sans bactéries en substituant à celle-ci le *Trypanosoma cruzi*. LAMY a même obtenu des cultures sans germes d'*E. invadens* en présence d'extraits de broyat d'embryon de poulet.

b) *Les bactéries associées dans l'amibiase expérimentale.* — Dans des expériences désormais classiques R. DESCHIENS a montré que la flore bactérienne associée augmentait le pouvoir pathogène des amibes inoculées à de jeunes chats. De nombreuses confirmations de ces faits ont été apportées : PHILIPS, WOLFE et BARTGIS ont inoculé des cultures d'amibes sans germes, mais associées à *T. cruzi*, chez des cobayes à contenu intestinal stérile : l'amibe n'y a pu survivre plus de cinq jours, tandis que chez des cobayes à flore intestinale monogerme avec *E. coli* ou *Aerobacter aerogenes*, les mêmes cultures d'amibes ont créé des lésions.

Il ne faut cependant pas minimiser le rôle de l'amibe par rapport à celui de la flore bactérienne ; pour OKAMOTO (1954), dans ses essais sur le rat, la virulence propre de la souche d'amibe est plus importante que la flore associée. NEAL (1956) observa deux souches d'amibe de virulence inégale ayant des flores associées différentes ; il fait l'échange des flores bactériennes, ce qui ne modifie pas la virulence initiale des deux souches d'amibes.

On ne peut, malgré toutes les adjonctions de bactéries, conférer la virulence à une souche d'amibes avirulente. Il n'est même pas possible de faire récupérer la virulence d'une souche qui l'avait perdue au cours des repiquages en culture suivant la technique de NEAL et VINCENT (1957). Le moyen de retrouver cette virulence est tout autre et consiste à effectuer des passages sur foie de hamster sans que les bactéries interviennent.

c) *Rôle de la flore bactérienne dans la physiopathologie de l'amibiase.* — Les bactéries prépareraient la muqueuse à la pénétration des amibes, surinfecteraient les ulcérations amibiennes et persisteraient après traitement et disparition des amibes, dans les ulcérations déshabitées.

En ce qui concerne la pénétration dans la muqueuse, HOARE (1960) pense qu'il ne faut pas sous-estimer la mobilité, l'action mécanique, la sécrétion des enzymes protéolytiques et l'action traumatique de l'amibe elle-même.

Dans les ulcérations amibiennes, il existe une surinfection bactérienne qui, probablement dans certains cas, modifie l'aspect des lésions. Peut-être le granulome amibien ou amœbome est-il dû plus à l'infection associée qu'à l'amibe ; mais dans les hépatites amibiennes le protozoaire crée d'importantes lésions sans l'aide des bactéries.

Nous croyons moins à la colonisation des ulcérations déshabitées par des germes microbiens, ou encore, comme cela fut avancé, par des *Lambli*a. On se figure mal un protozoaire aussi délicat que le *Lambli*a venant se fixer loin de son duodénum natal. La surveillance par la rectoscopie d'une amibiase en cours de traitement émétinien, nous montre les faits suivants : ou bien les ulcérations existent et le prélèvement révèle des amibes hématophages ; ou bien ces dernières disparaissent et l'ulcération se ferme tout simplement.

d) *Applications thérapeutiques.* — En mettant en relief le rôle du complexe amibe-bactérie, R. DESCHIENS avait prévu l'application pratique de ses recherches à la thérapeutique. HARGREAVES (1945), BLANC et SIGUIER (1945) ont fait connaître l'utilité d'associer les sulfamides et les antibiotiques au traitement émétinien spécifique. Des résultats spectaculaires furent obtenus dans des formes d'amibiase graves émétino-résistantes. Même dans les formes non compliquées d'amibiase, on augmente considérablement les chances de guérison définitive en faisant bénéficier le malade de cette synergie médicamenteuse.

Pourtant il ne faut pas déconsidérer les amœbicides classiques et leur substituer les antibiotiques. Ces derniers administrés seuls vouent le malade à la rechute. Lors de la vogue de l'auréomycine, nous avons suivi avec E. MAISON une amibiase de rechute traitée par cet antibiotique. Le syndrome dysentérique disparut en quelques jours, le malade reprit 11 kg. en un mois ; mais la rectoscopie hebdomadaire nous montra toujours des ulcérations contenant des amibes hématophages. Il fallut recourir à l'émétine pour fermer ces ulcérations.

e) *Dans l'épidémiologie le rôle de la flore bactérienne associée est moins net.* — Il est invoqué pour expliquer le paradoxe des porteurs

de kystes à 4 noyaux qui restent sains dans les pays tempérés et sont malades dans les Tropiques. Il resterait à prouver que le voyageur change de flore intestinale comme il endosserait un vêtement « tropical ». Le changement de régime modifierait, dit-on la flore ; mais il est à noter que les Européens qui contractent l'amibiase dans les pays chauds, sont plutôt ceux qui cherchent à conserver leurs habitudes alimentaires plutôt que d'adopter le régime « indigène ».

Les bactéries sont souvent plus résistantes, plus contagieuses et plus ubiquitaires que les amibes. Nous nous étonnons que les rapatriés n'aient jamais rapporté cette fameuse flore, créant une épidémie ou une pandémie d'amibiase.

Enfin il est regrettable que cette flore n'ait jamais voulu dire son nom. ABDEL GAFFAR et ses coll. (1951) étudiant la flore bactérienne de 40 amibiens, de 40 malades non amibiens et de sujets sains, ne trouvent pas de différence significative.

Les bactéries le plus souvent incriminées sont les *Shigella*. WESTPHALL pense que les porteurs de kystes font des ulcérations amibiennes lorsqu'ils contractent la dysenterie bacillaire. FAIN au Congo (1953) trouve 7 fois des *Shigella* associées sur 39 cas d'amibiase. Par contre, REYNES (1950) à Saigon, ne trouve aucun rapport entre les deux maladies.

A la fin de 1940 nous n'avons pas vu éclore d'amibiase en France à la suite de l'épidémie de dysenterie bacillaire. Est-ce parce que les *Shigella* n'ont pas de rôle favorisant ? Est-ce parce que nos nombreux porteurs de kystes à 4 noyaux n'hébergent qu'une inoffensive amibe ?

F) INFLUENCE DE L'ALIMENTATION. — BAUGÉ, dans une statistique portant sur trois ans d'examen coprologiques en Indochine, trouve dans l'armée 20,8 0/0 de porteurs d'amibes et dans la population civile 8,3 0/0. Les chances d'infestation étant à peu près égales, une explication possible serait-elle le régime alimentaire différent, riche en protéines et graisses animales dans le premier cas, riche en glucides dans le second.

Parmi les substances d'origine animale qui semblent exalter la virulence des amibes *in vitro* et *in vivo*, se placent la bilirubine d'après DESCHIENS (1938) et le cholestérol. SNYDER et MELENEY (1942) ont montré l'action favorisante du cholestérol dans les cultures anaérobies d'amibes. B. N. SING (1959) augmente la virulence et le pouvoir invasif des amibes chez le rat, soit en introduisant du cholestérol dans les cultures, soit en nourrissant le rat d'expérience avec une solution de cholestérol dans l'huile d'olive aux doses de 0 g. 5/kg. par jour.

Ceci pourrait expliquer en pays d'endémie, la plus grande fréquence des manifestations cliniques de l'amibiase chez l'Européen. L'excès

de cholestérol dans le bol alimentaire, la paroi intestinale et le foie, exalterait la virulence de l'amibe.

En réalité le cholestérol n'explique pas tout et ne saurait conférer la virulence à une amibe avirulente. Bien des porteurs métropolitains de kystes à 4 noyaux ont un cholestérol élevé sans souffrir d'amibiase pour autant.

La richesse de l'alimentation en glucides aurait un effet inverse et conserverait à l'amibe son caractère de commensale. Une digression en protozoologie comparée nous conduit à citer l'exemple du *Balantidium coli* qui possède comme *E. dysenteriae* un double cycle commensal et pathogène. La pénétration des infusoires dans la muqueuse se produit chez les porcs atteints de peste porcine, ce qui pourrait faire invoquer un complexe *Balantidium*-virus. En réalité la peste porcine entraîne de l'anorexie et la vacuité du tube digestif. En l'absence de matières amylacées, le *Balantidium* devient virulent et pénètre dans la muqueuse.

FAUST et READ (1959) sur 1.000 examens coprologiques en Colombie, trouvent 25 0/0 de porteurs de kystes à 4 noyaux du type « grande race », sans manifestations cliniques d'amibiase. Ils pensent que l'alimentation pauvre en protéines animales entraîne une insuffisance digestive en maltase et amylase. De ce fait, beaucoup de grains d'amidon non digérés arrivent dans le côlon, ainsi qu'il est facile de le constater par l'examen microscopique. Ces grains d'amidon sont utilisés directement par les amibes qui restent commensales et abondamment kystogènes.

Ces considérations diététiques ont surtout leur point de départ dans des constatations épidémiologiques et méritent une plus ample expérimentation. Nous allons y revenir à propos des causes favorisantes d'ordre individuel.

3° Causes favorisantes d'ordre individuel.

L'incidence de l'âge, du sexe, de la religion, de la race et de la profession, font l'objet de notations éparses et difficilement comparables. La colite amibienne aiguë semble fréquente chez l'enfant à Cuba d'après BASNUEVO (1958) tandis que les hépatites se présentent surtout chez l'adulte. La prédominance masculine de la maladie est souvent signalée, surtout en ce qui concerne l'hépatite. Cette dernière serait 20 fois plus fréquente chez l'Indou que chez le Musulman à Madras, d'après REDDY et THANGAVELU (1948).

Il est souvent admis que, dans les pays d'endémie, les autochtones paient un moins lourd tribut à la dysenterie, et surtout à l'hépatite, que les Européens et les nouveaux venus. A première vue, on peut

penser que les autochtones ont acquis une immunité ou une prémunition grâce à des atteintes antérieures. Mais l'amibiase, maladie à rechutes, n'est pas de celles où une immunité peut s'installer; les anticorps tissulaires ou sériques qui peuvent être décelés dans l'amibiase au moyen de réaction de fixation du complément, existent surtout dans les hépatites, inconstamment dans les colites et jamais chez les porteurs sains qui ont pourtant les apparences de l'immunité.

Les causes des variations de fréquences selon les races, doivent plutôt être recherchées dans le genre de vie, les chances de contamination, et probablement le mode d'alimentation.

ENDÉMIE-ÉPIDÉMIE

L'amibiase-maladie reste toujours une endémie des pays chauds. L'addition de nombreux facteurs favorisants explique la forte endémie qui règne dans les pays d'Asie. Encore observe-t-on des variations saisonnières ou multi-annuelles dues à des phénomènes naturels ou à des circonstances politiques ou militaires: la guerre est la cause bien connue de l'aspect hyperendémique de l'amibiase.

La possibilité d'épidémies est niée par les auteurs classiques comme DOBELL. Dans un récent article très documenté, BOYD passe en revue les épidémies de l'exposition de Chicago en 1933, celle des abattoirs de la même ville en 1934, celle du South Bend en 1953 et celle de la R. A. F. en 1954. Il critique tantôt les formes graves à incubation trop courte, tantôt la guérison trop facile et sans rechute avec un traitement de cinq jours de carbarsone, et surtout l'absence de filiation des cas entre eux. L'auteur conclut que l'amibiase n'est jamais épidémique.

CONCLUSIONS

L'étude des facteurs favorisants de l'amibiase explique la plupart des faits épidémiologiques sauf le plus important qui reste à éclaircir: pourquoi le portage de kystes à quatre noyaux n'aboutit à l'ulcération et à l'amibiase maladie que dans les pays d'endémie? L'explication la plus simple est d'admettre qu'en plus de l'*Entamoeba dysenteriae* des pays chauds, existe une *E. dispar* cosmopolite et non pathogène. Les morphologistes s'opposent à cette dualité parce que deux aspects évolutifs, les formes *minuta* et les kystes sont identiques dans les deux cas et ils rejettent peut-être un peu arbitrairement l'hématophagie dans les caractères biologiques.

Certains expérimentateurs utilisant une souche d'amibes provenant d'un porteur sain, en s'aidant de la flore bactérienne qu'ils croient la plus virulente ou en ajoutant du cholestérol, arrivent à créer des ulcérations chez le rat, le cobaye ou le chien nourri de saumon ; mais nous cherchons en vain dans leurs protocoles expérimentaux la description qui nous convaincrerait d'une amibe hémato-phage.

Les souches d'amibes provenant de porteurs sains des pays tempérés sont pratiquement toujours avirulentes. L'on discutera encore longtemps pour savoir s'il s'agit d'une race distincte selon HOARE ou d'espèce distincte selon E. BRUMPT. Mais un fait important s'impose : l'avirulence est un caractère fixe irréversible quels que soient les artifices mis en œuvre ; et ces notions expérimentales s'accordent avec l'absence d'hématophagie, la clinique et l'épidémiologie de l'amibiase.

SUMMARY

The paper is a thorough analytical study of determinant and favouring causes of amebiasis: role of the host factor in the parasitic implantation of the amoeba, with particular study of the conditions which may decrease the local resistance of the mucous membrane (functional and toxic colitis, diet), and of the systemic defense of the body (overwork, alcoholism, nutritional diseases, concomitant infectious diseases), influence of the associated bacterial flora on the pathogenicity of a contaminant strain (ameba + flora); on one hand the flora prepares the implantation of the protozoon, on the other hand it superinfects the lesions induced by the ameba. The aggravating role of diets rich in protids and lipids, and the favouring role of various kinds of glucid and starch (particularly rice starch) are demonstrated.

BIBLIOGRAPHIE

- ABD EL GAFFAR (Y.) et ABD EL GAFFAR (M.). — A study of the bacterial flora in amoebic infection of the intestine. *J. Roy. Egyptian Ass.*, 1951, 34, 530-540.
- BASNUEVO (J. G.). — Caracteres epidemiologicos de la amibiasis en Cuba. *Rev. Kuba Med. Trop. y Parasit.*, 1958, 14, 10-30.
- BAUGÉ (R.). — Statistiques comparatives de l'amibiase en milieu militaire et en milieu civil autochtone au Nord Vietnam au cours des trois années 1950, 1951 et 1952. *Extrême Orient Med. Hanoi*, 1953, 6, 96-103.
- BAYLET (R.). — Importance des shigelloses en pathologie dakaroise. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, 52, 305-317.
- BEAVER (P. C.), JUNG (R. C.), SHERMAN (H. J.), READ (T. R.) et ROBIN-

- SON (T. A.). — Experimental *Entamoeba histolytica* infections in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 5, 1000-1009.
- BIDEGARRAY (H.). — Étude statistique et critique du parasitisme intestinal. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1927.
- BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — Le traitement des amibiases chroniques et à rechutes par l'association pénicilline-émétine-sulfamides. Premiers essais thérapeutiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 471-475.
- BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — L'amibiase, étude clinique et thérapeutique. Expansion scientifique française, 1950.
- BOCQUIEN (Y.), PERRIN (P.), MOUSSEAU (M.), KERNEIS (J. P.) et DELHUMEAU (G.). — Deux cas d'amibiase suraiguë autochtone avec perforation du gros intestin. *Arch. Mal. App. Digest.*, 1960, 49, 1250-1259.
- BOUISSET (L.), DARNAUD (C.), RUFFIE (J.) et SARDOU (R.). — L'amibiase autochtone dans le Haut Languedoc. *Toulouse Méd.*, 1958, 59, 193-201.
- BOYD (J.). — Some observations on human amoebiasis. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1961, 64, 1-13.
- BRUMPT (E.). — Étude sommaire de l'*E. dispar*, n. sp., amibe à kystes quadrinucléés, parasite de l'homme. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1925, 94, 943-952.
- BRUMPT (E.). — Individualité de l'*Entamoeba dispar*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1926, 19, 399-402.
- BURROWS (R. B.). — *Endamoeba hartmanni*. *Am. J. of Hyg.*, 1957, 65, 172-188.
- CORCOS (A.). — Abscès du foie en Tunisie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 723-728.
- DEMIRLEAU (J.). — Statistique des kystes hydatiques du foie. *Rev. Med. Chir. des Mal. du Foie*, 1960, 147-158.
- DESCHIENS (R.). — Affinité alimentaire de l'amibe dysentérique pour la bilirubine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, 31, 626-635.
- DESCHIENS (R.). — Le rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase. *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, 61, 5-32.
- DESCHIENS (R.) et DECOURT (PH.). — Action favorisante d'une colite toxique sur l'adaptation pathogène de l'amibe dysentérique. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 1016-1019.
- FAIN (A.). — Sur l'association des organismes pathogènes dans les dysenteries chez l'homme au Congo Belge. Fréquence de l'association amibes-bacilles dysentériques. *Ann. Soc. Belg. Méd. Trop.*, 1953, 33, 617.
- FAUST (E. C.) et READ (T. R.). — Parasitologic survey in Cali, Departamento del Valle Colombia. V. Capacity of *Entamoeba histolytica* of human origin to utilize different types of starches in its metabolism. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1959, 8, 293.
- FREEDMAN (L.) et ELSON DEW (R.). — Size variations in *E. histolytica* (Correspondance). *Nature*, 1958, 181, 433-434.
- GOLDMANN (M.). — Microfluorimetric Evidence of Antigenic Difference between *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba hartmanni*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1959, 102, 189-191.
- HARGREAVES (W. H.). — Chronic amoebic dysentery. A new approach to treatment. *Lancet*, 1945, 68-72.

- HELLUY (J. R.) et SCHWARTZ (J.). — L'amibiase autochtone dans l'Est. Histoire d'une épidémie. *Rec. Trav. Inst. Nat. Hyg.*, 1952, 4, 983-989.
- HOARE (C. A.). — The enigma of Host-Parasite Relations in Amebiasis. *Rice Inst. Pamphlet*, 1958, 45, 23-35.
- LAMY (L.). — Etude statistique sur la fréquence des divers protozoaires parasites intestinaux de l'homme à Paris. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, 50, 879-881.
- NEAL (R. A.). — Strain variation in *E. histolytica*. III. The influence of the bacterial flora on virulence to rats. *Parasitology*, 1956, 46, 183-191.
- NEAL (R. A.) et VINCENT (P.). — Strain variation in *Entamoeba histolytica*. II. The effect of serial liver passage on the virulence. *Parasitology*, 1956, 46, 173-182.
- OKAMOTO (J.). — A comparison on strains on *Entamoeba histolytica* with special reference to the pathogenicity. II. On the rate of infection and ulcer formation in albinos rats which were orally administered with cysts. *Kitasato Arch. Exper. Med.*, 1953, 26, 93-106.
- PHILLIPS (B. P.). — The effects of various treatment procedures on the metabolism of *Trypanosoma cruzi* and its ability to support growth of *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, 7, 392-399.
- POUBLAN (H.). — Contribution à l'étude du parasitisme intestinal dans la région parisienne. *Thèse de Doctorat en Médecine*, Paris, 1926.
- QUERANGAL DES ESSARTS (J.). — Amibiase et parasitisme intestinal à Brest. *Presse Médicale*, 1933, 549.
- REDDY (D. G.) et THANGAVELU (M.). — Some aspects of amoebiasis in Madras. *Indian Med. Gaz.*, 1948, 83, 557-563.
- REYNES (V.). — Le problème de l'amibiase. Les associations microbiennes et parasitaires en Cochinchine. *Méd. Trop.*, 1948, 8, 181-192.
- ROUMAGNAC (H.), FERRAND (M.), ARDAILLOU (R.), NAJEAN (Y.) et GILLE (C.). — Etude sur l'amibiase hépatique (A propos de 109 observations). *Sem. des Hôp. de Paris*, 1958, 14, 46-54.
- SAUTET (J.), RANQUE (J.), VAGUE (J.) et VUILLET (J.). — La dysenterie amibienne dans les Bouches-du-Rhône. *Rec. Trav. Inst. Nat. Hyg. Paris*, 1950, 4, 371-377.
- SCHNEIDER (J.), WOLFROMM (R.) et Mme NICOLLO. — Etude statistique et considérations cliniques sur l'amibiase des Européens en Afrique Equatoriale et au Cameroun. *Congrès international de l'Amibiase, Châtelguyon*, 1950.
- SINGH (B. N.). — Effect of Cholesterol on the virulence of *Entamoeba histolytica* in rats. *J. of Sc. Indust. Research*, 1959, 18, 166-169.
- SNYDER (T.) et MELENEY (H. E.). — Anaerobiosis and cholesterol as growth requirements of *Entamoeba histolytica*. *J. Parasit.*, Suppl. décembre 1942, II.
- WAGENVoort (C. A.) et VAN THIEL (P. H.). — Autochtone amoebiasis in Nederland. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1959, 103, 727-730.
- WALKER (E. L.) et SELLARDS (A. W.). — Experimental entamoebic dysentery. *Philippine J. Sc.*, 1913, 7, 253-331.
- WESTPHAL (A.). — Die Pathogenese der Amöbenruhr bei Mensch und Tier. I. Das Wesen der pathogene tischer Wirksamkeit der Ruhr amöbe. II. Die Pathogenese der Amöbenruhr beim Menschen. *Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg.*, 1938, 42, 343-349 et 441-459.

INCIDENCE DE LA FLORE BACTÉRIENNE ASSOCIÉE A L'AMIBE DYSENTÉRIQUE DANS L'AMIBIASE

Par ROBERT DESCHIENS

KARTULIS, dès 1891 (1), suggérait la possibilité d'une action bactérienne auxiliaire de celle de l'amibe dans l'amibiase, mais c'est avec C. MATHIS (1918) (2) que l'hypothèse de l'action adjuvante ou favorisante de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique a été formulée dans des termes et avec des arguments propres à entraîner la conviction. L'étude de l'amibiase expérimentale et, singulièrement, l'étude de l'amibiase du chat a permis à R. DESCHIENS (1938) (3) de démontrer le rôle actif des bactéries dans la pathogénie de l'amibiase intestinale ; cet auteur, en opérant sur des séries expérimentales de 20 chats, avec des souches d'amibes de culture, et en utilisant une technique d'inoculation par la voie intestinale haute (iléum) après laparotomie, a établi :

1° que l'inoculation d'une souche d'amibe donnée provoque la dysenterie amibienne chez le chat dans 30 0/0 des cas (taux pathogène : 30 0/0) ;

2° que l'inoculation de la même souche d'amibe associée à une souche de colibacilles virulents porte le taux pathogène à 60 0/0 ;

3° que l'inoculation de la même souche d'amibe associée à des souches de bacilles typhiques ou paratyphiques A et B permet d'atteindre des taux pathogènes de 70 à 80 0/0 ;

4° que l'inoculation des bactéries pathogènes, à l'exclusion des amibes, provoque une colite inflammatoire banale sans syndrome dysentérique.

Dans ces expériences, la flore bactérienne intervient en provoquant un état inflammatoire de l'intestin diminuant sa résistance et permettant l'adaptation parasitaire de l'amibe.

La recherche des types d'association amébo-bactérienne les plus nocives a permis à STEWART, JONES et ROGERS (1948) (4) d'établir expérimentalement, chez le rat, que deux souches bactériennes : *Escherichia coli* et un bacille paracolique (type I), relevaient le pouvoir pathogène d'une souche d'amibe dysentérique. Ceci milite dans le même sens que les résultats de DESCHIENS.

Les recherches expérimentales de PHILLIPS, WOLFE, REES, GORDON, WRIGHT et REYNIERS (1955) (5) sont confirmatives du rôle de la flore bactérienne intestinale, associée à l'amibe dysentérique sur l'aptitude pathogène de celle-ci.

Ces auteurs ont utilisé un premier groupe de 35 jeunes cobayes élevés stérilement et dont l'intestin était, par conséquent, indemne de germes bactériens; ces animaux ont été inoculés, par la voie cœcale, avec des cultures d'amibes dysentériques abactériennes, associées à *Trypanosoma cruzi*; l'autopsie systématique de tous les cobayes traités n'a pas montré de lésions amibiennes et il a été établi que la survie maxima des amibes, dans l'intestin, était de 5 jours.

Chez un groupe témoin de 37 cobayes inoculés avec la même souche d'amibes, mais, parallèlement, contaminés par des bactéries (*Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*), il a été, au contraire, observé 34 cas d'amibiase ulcéreuse aiguë, les 3 animaux restant hébergeant encore des amibes 21 jours après l'inoculation.

Les travaux princeps de HARGREAVES (1945) (6) (7), de BLANC et de SIGUIER (1946) (8) (9) relatent les résultats favorables obtenus dans l'amibiase par le traitement mixte, par l'émétine, la pénicilline et les sulfamides (succinylsulfathiazol, sulfaguanidine).

Ces derniers agents thérapeutiques, bactéricides et non directement amibicides, confirment le rôle pathogène de la flore bactérienne associée aux amibes dans l'amibiase.

La découverte de l'activité thérapeutique de nouveaux antibiotiques, strictement bactériens, dans l'amibiase, tels que — dans l'ordre chronologique des essais — la streptomycine, les tétracyclines, l'endomycine, les polymyxines, la circuline, la néomycine, la prodigiosine, le chloramphénicol, la fumagilline, la spiramycine, la carbomycine, l'érythromycine, la terramycine, la framycétine, l'auréomycine, la nystatine, la bacitracine, la cyclosérine, l'azasérine, la novibiocine, la puromycine, renforcent encore la notion de la participation de la flore bactérienne associée, vulnérable aux antibiotiques, dans le complexe pathogène de l'amibiase.

C'est dans l'amibiase suraiguë, hautement surinfectée bactériologiquement, dans l'amibiase dite « de guerre », telle qu'elle a été décrite, en particulier, en Extrême-Orient, pendant les opérations militaires de 1945 à 1956, que les antibiotiques ont été spécialement bénéfiques, soulignant encore, ainsi, la participation importante du facteur bactérien dans la maladie.

L'histo-pathologie permet, elle aussi, d'affirmer qu'il existe, dans l'amibiase, une action bactérienne juxtaposée à celle des amibes; l'examen méthodique des coupes provenant de lésions amibiennes montre que les lésions nécrotiques sont, d'abord, occupées par les amibes, puis par les bactéries et on trouve, comme nous l'avons déjà mentionné, surtout, les amibes dans les tissus sains et en voie de nécrose, et les bactéries dans les foyers nécrosés ou en voie de suppuration [CH. DOPTER, 1928 (10); D. MARTIN, 1930 (11); W. W. FRYE.

et H. E. MELENEY, 1933 (12) ; R. DESCHIENS, 1938 (*loc. cit.*)].

On est en droit de considérer que, dans un premier temps, les bactéries intestinales jouent un rôle préparatoire à l'invasion amibienne en créant ou en entretenant une colite microbienne et que, dans un deuxième temps, après que l'action cytolytique des amibes s'est exercée dans la profondeur des tissus, les bactéries interviennent, secondairement, en envahissant et en compliquant la nécrose.

A la lumière des faits précités, une souche intestinale d'amibe dysentérique apparaît pratiquement comme un complexe contaminant qui comporte un protozoaire, élément essentiel qui apporte son pouvoir pathogène propre variable avec la lignée et génétiquement transmissible, et une flore bactérienne associée offrant une virulence variable.

L'intervention de la flore bactérienne d'association apparaît comme bi-potentielle : elle diminue la résistance de la muqueuse et favorise, ainsi, la greffe du parasité, d'une part ; elle complique secondairement l'action pathogène de l'amibe en surinfectant les foyers nécrotiques créés par le protozoaire, d'autre part.

Ce complexe étiologique rencontre un ensemble de conditions favorisantes, inhérentes à l'hôte et liées, en particulier, à la résistance locale de la muqueuse et à la défense générale de l'organisme.

Parmi les circonstances propres à réduire la résistance de la muqueuse, les épisodes entéro-colitiques, irritatifs et inflammatoires (infections bactériennes, troubles fonctionnels intestinaux, médications), qui frappent celles-ci, apparaissent comme majeurs. L'agent étiologique principal de ces entérocrites pré-amibiennes est la flore microbienne intestinale ; celle-ci est capable d'exercer une action inflammatoire par ses toxines, sa pullulation (*Colibacilles*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*), ou, encore, par l'élaboration de corps irritants résultant d'une perturbation de la digestion intestinale : acides volatils dans les fermentations hydrocarbonées, ammoniacque dans les putréfactions.

AMIBIASE HÉPATIQUE

Le rôle des bactéries dans la pathogenèse de l'amibiase hépatique est discuté. CLEVELAND et SANDERS, en 1930 (13) ont montré que, lorsque des amibes dysentériques sans bactéries sont inoculées, à la seringue, dans le foie de jeunes chats et de jeunes chiens, l'hépatite amibienne ne se développe pas, alors que, si les amibes sont associées à des bactéries provenant d'un abcès amœbo-bactérien du foie, une hépatite infectieuse se constitue. D'autre part, FRYE, GALBADON et MELENEY (1937) ont obtenu, chez le jeune chat, la

création d'abcès du foie par injection de cultures d'amibes, associées à des bactéries, dans la veine porte. Ces expériences sont intéressantes et bien que les conditions d'inoculation s'éloignent notablement des circonstances naturelles, elles semblent militer en faveur d'une action préparante de la flore bactérienne.

Les faits apportés par les chirurgiens doivent être, par ailleurs, attentivement considérés. L. ROGERS (1902, 1922) montra que le pus des abcès amibiens du foie était stérile dans 87 0/0 des cas ; LACAZE et MELNOTTE (14), au Maroc, dans un milieu surinfecté, relatent que 84,6 0/0 des abcès amibiens sont bactériologiquement stériles ; A. OCHSNER et A. DEBAKAY (1943) (15) établissent que 85 0/0 environ, des abcès du foie, relevés dans la littérature ou observés par eux, ne contenaient pas de bactéries ; C. BERNE (1942) (16) trouve un pus stérile dans 71 foies sur 74 cas. On sait, d'autre part, que les amibes seules, sont capables de créer par leurs enzymes exogènes, la nécrose et que, dans les tissus où elles colonisent, les bactéries sont généralement absentes pendant le stade nécrotique. Sur ces bases et sans vouloir exclure la possibilité d'une infection mixte amibienne et bactérienne d'emblée, on peut admettre que si l'abcès amibien du foie n'est contaminé par les bactéries que dans 15 0/0 environ des cas, c'est parce qu'il n'est généralement surinfecté que secondairement par celles-ci ; la collection hépatique réalisée par la fonte nécrotique ayant pour origine les amibes, deviendrait un abcès bactérien par apport secondaire de bactéries résultant d'une infection générale ou locale, ou par l'ouverture de canalicules biliaires non stériles, au même titre qu'une collection hydatique du foie qui suppure, par exemple.

L'hypothèse du développement de foyers nécrotiques viscéraux et, en particulier, hépatiques du fait de la diffusion, à partir de foyers actifs, éloignés, intestinaux, par exemple, d'amibiase, d'enzymes histolytiques ayant pour origine les amibes ou de toxines provenant de la flore bactérienne qui leur est associée, a été considérée. Une telle position, bien développée par M. F. ANDRÉ (17), pourrait contribuer à expliquer la pathogénie de l'amibiase suraiguë, hépatique ou polyviscérale et la participation des surinfections bactériennes à ce processus. Cette conception peut, d'ailleurs, se rattacher, pour partie, au phénomène de REILLY, au phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN, et au développement de lésions intestinales nécrotiques et hémorragiques par injection hypodermique d'endotoxines de bacilles de SHIGA, chez le lapin (R. DESCHIENS). Il ne saurait être exclu que ce mécanisme pathogénique soit renforcé par des réactions allergiques (18).

Les bactéries, qui sont le plus souvent identifiées dans les abcès du foie, sont des streptocoques, des staphylocoques, des coliformes,

le bacille de FRIEDLANDER, le bacille *Proteus*, le bacille anthracœide, le bacille pyocyanique.

La présence de ces germes, à l'exclusion des amibes, a pu, à la limite, faire naître quelques doutes sur l'étiologie spécifique des abcès tropicaux dits amibiens ; c'est ainsi que, sur 93 pus hépatiques observés au Tonkin, MEYER-MAY et HUARD (1936) (19) n'ont constaté que sept fois la présence d'amibes et vingt-sept fois un pus microbien, d'où la réserve qu'ils formulent sur l'étiologie amibienne de l'abcès du foie. En réalité, ainsi que le font remarquer MARCHOUX, PONS, LÉPINE et LALUNG-BONNAIRE, la présence de germes et l'absence d'amibes dans le pus ne prouvent pas que les amibes n'ont pas existé au début et n'existent pas encore, au lieu électif, dans la paroi de l'abcès ; or, MEYER-MAY et HUARD ne semblent pas avoir toujours recherché les parasites par curetage des parois ; leur interprétation reste isolée et ne doit pas modifier la notion du rôle majeur de l'amibe dysentérique dans l'abcès du foie tropical.

Enfin, le fait que l'hépatite amibienne peut guérir sans abcès et sans séquelle par l'émétine, est favorable à l'hypothèse d'une non-infection ou d'une pauci-infection bactérienne initiale.

RÉSUMÉ

Sur le plan pratique, une souche intestinale d'amibe dysentérique est un complexe contaminant comprenant :

1° Un protozoaire : *E. histolytica*, élément essentiel d'infestation qui apporte son pouvoir pathogène propre, variable avec la lignée et génétiquement transmissible ;

2° Une flore bactérienne associée dont la virulence est variable mais dont l'aptitude pathogène est, le plus souvent, en rapport avec l'origine géographique du complexe contaminant ; cette flore prépare ou surinfecte l'intervention de l'amibe.

Cette notion est démontrée par l'expérimentation sur le Chat, sur le Cobaye et sur le Rat, par l'anatomie pathologique et par la pharmacodynamie et la thérapeutique (dissociation des actions anti-bactériennes et des actions amibicides par les antibiotiques et par l'émétine).

La participation de la flore bactérienne aux localisations viscérales secondaires de l'amibiase et, en particulier, à l'hépatite amibienne, apparaît comme surinfectante et non comme préparatoire.

SUMMARY

From the practical viewpoint, an intestinal strain of dysentery amoeba is a contaminant complex of :

1. A protozoon, *E. histolytica*, essential infestation element, bringing to the complex its own pathogenic power, which varies according to the line and is genetically transmissible.

2. An associated bacterial flora, the virulence of which is variable, but possessing a pathogenic capacity which is most often related to the geographical origin of the contaminant complex; this flora prepares or superinfects the amoeba infection.

This view is evidenced by experiments in cats, guinea-pigs, rats, by pathological anatomy and pharmacodynamics, and by therapy (dissociation of anti-bacterial and amebicidal actions by antibiotics and emetine).

The bacterial flora has a superinfective and not preparative activity on secondary visceral localizations of amebiasis, especially in amebic hepatitis.

Institut Pasteur,
Service de parasitologie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) KARTULIS. — Einiges über die Pathogenese der Dysenterieamöben. *Centralblatt f. Bakt. u. Parasit.*, 1891, 9, 365.
- (2) MATHIS (C.). — Sur le danger des infections intestinales à protozoaires aux armées. *C. R. Soc. Biol.*, 1918, 81, 1041.
- (3) DESCHIENS (R.). — Le rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase. *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, 61, 5.
- (4) STEWART (G. T.), JONES (W. R.) et ROGERS (M. A. T.). — *Streptococcus faecalis* in *E. histolytica* infections. *Nature*, 1948, 936.
- (5) PHILLIPS (B. P.), WOLFE (P. A.), REES (C. W.), GORDON (H. A.), WRIGHT (W. H.) et REYNIERS (J. A.). — Studies on the ameba-bacteria relationship in amebiasis. Comparative results of the intracercal inoculation of germfree, monocontaminated, and conventional guinea-pigs with *Entamoeba histolytica*.
- (6) HARGREAVES (W. H.). — Chronic amoebic dysentery. A new approach to treatment. *Lancet*, 1945 (2), 68.
- (7) HARGREAVES (W. H.). — The treatment of Amoebiasis with special reference to chronic dysentery. *Quart. J. Med.*, 1946, 15, 1.
- (8) BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — Technique du traitement d'assaut de l'amibiase aiguë par l'association « émetine-pénicilline-sulfaguanidine ». *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 70, 478.
- (9) BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — Le traitement d'assaut des amibiases chroniques et à rechutes. *Arch. Méd. générale et coloniale*, 1946, n° 4.

- (10) DOPTER (Ch.). — *Nouveau traité de Médecine* (Paris, Masson et Cie), 1928, 16.
- (11) MARTIN (D. L.). — The lesions in experimental amebic dysentery. *Archives Pathology*, 1930, 10, 349 et 351.
- (12) FRYE (W. W.) et MELENEY (H. E.). — Studies of *Entamoeba histolytica* and other intestinal protozoa in Tennessee. VI. The influence of the bacterial flora in cultures of *E. histolytica* on the pathogenicity of the amoebae. *Amer. J. Hyg.*, 1933, 18, 543.
- (13) CLEVELAND (L.) et SANDERS (E.). — The virulence of a pure line and several strain of *Entamoeba histolytica* for the liver of cats. *Amer. J. Hyg.*, 1930, 72, 569.
- (14) LACAZE (H.) et MELNOTTE (P.). — L'amibiase hépatique et son traitement d'après 252 interventions chirurgicales. *Rev. Chirurgie*, 1928, 66, 709.
- (15) OCHSNER (A.) et DEBAKEY (M.). — Amebic hepatitis and hepatic abscess. An analysis of 181 cases with review of the literature. *Surgery*, 1943, 13, 460 et 612.
- (16) BERNE (C.). — Diagnosis and treatment of amebic liver abscess. *Surgery, Gynecol. a. Obstet.*, 1942, 75, 235.
- (17) ANDRÉ (M. F.). — Les formes suraiguës de l'amibiase hépatique en Indochine. Leurs aspects cliniques, anatomiques et bactériologiques (à propos de 37 observations). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 49, 494.
- (18) ANDRÉ (M. F.). — Amibiase chirurgicale et allergie. Du rôle de la flore microbienne associée dans les formes extrêmes de la maladie (A propos de constatations récentes faites au Sud-Vietnam). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, 49, 508.
- (19) MEYER-MAY (J.) et HUARD (P.). — Note sur l'étiologie de l'abcès du foie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1936, 29, 61.

QUELQUES DONNÉES SUR L'AMIBIASSE EN ITALIE

Par I. DE CARNERI

L'existence d'*Entamoeba hartmanni* en tant qu'espèce ou sous-espèce autonome étant désormais établie, les questions les plus importantes qui se posent aux chercheurs dans les infections humaines dues aux entamibes à kystes tétranucléaires sont les suivantes :

1) Fréquence à laquelle *E. histolytica* présente plus ou moins temporairement des kystes et des trophozoïtes de diamètre inférieur à 10 μ , qui, dans les examens de selles de routine peuvent être pris pour ceux d'*E. hartmanni*.

2) Distribution géographique d'éventuelles souches apathogènes ayant un diamètre supérieur à 10 μ .

Je vais faire un court exposé des quelques données recueillies en Italie sur ces deux questions, en les faisant précéder de quelques renseignements sur l'incidence de l'infection.

Incidence des infections à entamibes tétranucléaires.

Les résultats disponibles sembleraient nombreux (voir la bibliographie dans : BUONOMINI et ses coll., 1959 ; MAZZITELLI, 1959 c), mais la plupart concernent des malades de services ou de dispensaires de gastroentérologie ; quant aux investigations épidémiologiques conduites hors de ces services, la majorité n'a été réalisée qu'en utilisant une seule méthode ou rarement deux méthodes d'analyse sur une seule prise de selles.

On se borne trop souvent à utiliser des procédés de concentration par centrifugation ou flottement qui ne permettent pas de récupérer les trophozoïtes (voir les tableaux de CARLI et ses coll., 1957). L'examen de la littérature donnerait une incidence nationale de 3 0/0 environ (comprenant formes de grand et de petit diamètre), le maximum se trouvant dans le sud et dans les îles (5 à 10 0/0), le minimum dans le nord.

D'après MAZZITELLI (1959 c), à Naples, parmi les individus asymptomatiques, l'indice d'infection a baissé de 6,6 0/0 en 1950-1951 à 4,1 0/0 en 1952-1957. A Pise aussi, BUONOMINI et ses coll. (1959) signalent récemment une baisse de l'indice d'infection : mais les données initiales ne sont pas entièrement valables pour la confrontation, puisqu'il s'agit de sujets suivis ambulairement, alors que ceux concernant 4.107 individus sains, d'âge et de conditions sociales divers, étudiés à Pise et dans les campagnes environnantes de 1952 à 1957 donnent un taux d'infection de 3,19 0/0. Je ne crois toutefois pas que ces résultats nous permettent de conclure que l'infection amibienne est en régression en Italie, comme cela a été signalé par HOARE (1952) en Grande-Bretagne, par FAUST (1955) à New Orleans et par JONES et ses coll. (1954) dans le Tennessee (voir le commentaire de MELENEY, 1957). Rappelant le taux d'incidence de 70 0/0 donné par STAMM (1957) pour une localité cypriste et de 100 0/0 donné par CHANDLER (1954) pour la région rurale autour du Caire, nous nous demandons naturellement si, en poursuivant les recherches avec plus de soin et de ténacité, les taux d'infection ne seraient pas plus élevés, surtout dans certaines régions de l'Italie du Sud et des îles, où les conditions économiques et hygiéniques de la population ne sont pas tellement différentes de celles de l'île pas si lointaine de Chypre.

Formes à petit diamètre.

D'après un rapport de SCAFFIDI (1961) à la récente Réunion sur l'amibiase de Florence, *E. hartmanni*, forme naine apathogène, se trouve en Italie, mais plutôt rarement ; mais l'auteur, qui s'occupe

depuis 20 ans de la clinique et de la pathologie de l'amibiase en Italie méridionale et en Sicile, ne fournit pas de chiffre.

Des auteurs italiens ont signalé à plusieurs reprises la présence de souches pathogènes parmi celles avec des kystes de petit diamètre. Sur 442 infections observées de 1948 à 1951 en Abyssinie par RIZZOTTI (1952), 32 étaient données par des entamibes avec des kystes tétra-nucléaires de diamètre inférieur à $11\ \mu$; toutes présentaient une évolution asymptomatique, sauf chez deux malades avec une colite de gravité moyenne, sans dysenterie et présentant dans les selles des kystes de $9-10$ et $8-9\ \mu$, qui guérissent rapidement avec le traitement émétinien. Les amibes du dernier malade, inoculées au lapin ont provoqué de nombreuses petites ulcérations dans le cæcum et dans l'appendice.

BUCCO et CHIEFFI (1955, II) ont vu qu'une souche isolée à Naples de selles avec des kystes de $6\ \mu$ $5-7\ \mu$ I et des trophozoïtes de $7\ \mu$ $9-8\ \mu$ 7, à la suite de 14 sub-cultures présentait des trophozoïtes de $14-15\ \mu$, ayant subi une transformation analogue à celle d'une souche étudiée par MELENEY et ZUCKERMAN (1948) aux États-Unis. Certaines souches naines étudiées par BURROWS (1957) aux États-Unis présentant les caractéristiques nucléaires d'*E. histolytica* et non pas celles d'*E. hartmanni*, l'auteur estime que dans certains cas la « vraie » *E. histolytica*, potentiellement pathogène, peut plus ou moins temporairement se présenter avec des kystes et des trophozoïtes ayant un diamètre semblable à celui d'*E. hartmanni*. Bucco et CHIEFFI (1955, II-III) ont trouvé, sur 69 malades de colite amibienne de moyenne gravité étudiés à Naples, 26 cas (37,7 0/0) ne présentant dans les selles que des kystes de diamètre inférieur à $10\ \mu$, 41 cas (59,4 0/0) que des kystes de diamètre supérieur et 2 cas (2,8 0/0) des kystes des deux classes. La culture *in vitro* a été positive dans 75,6 0/0 des cas avec des kystes de grand diamètre et dans 23,1 0/0 des cas avec des kystes de petit diamètre. Les selles de 7 malades avec des kystes amibiens de diamètre inférieur à $10\ \mu$ ont été inoculées, séparément, dans le cæcum de 3 cobayes. D'après l'examen macroscopique des parois intestinales et l'examen microscopique des coupes histologiques, 2 souches sur 7 ont été reconnues pathogènes, en ulcérant la muqueuse du cæcum et du côlon des animaux de laboratoire.

Récemment, MAZZITELLI (1959 b) de la Clinique des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Université de Naples, a mesuré sur un matériel frais, c'est-à-dire sur des selles délayées dans du sérum physiologique, le diamètre de plusieurs centaines de kystes et de trophozoïtes éliminés par 99 malades d'amibiase chronique, en évitant, grâce à cette méthode, la déformation des protozoaires généralement produite par la fixation et la coloration. L'identification a

naturellement été faite à part, sur des lames colorées à l'hématoxyline ferrique. La répartition des diamètres est résumée dans le tableau suivant.

TABLEAU I

*Diamètre des kystes et des trophozoïtes d'entamibes
à kystes tétranucléaires isolées à Naples sur 99 malades
de colite amibienne chronique (d'après MAZZITELLI, 1959).*

Diamètre	Kystes	Trophozoïtes
microns 4	28 (3,22 o/o)	16 (2,94 o/o)
» 5	37 (4,25 o/o)	22 (4,05 o/o)
» 6	84 (9,66 o/o)	52 (9,57 o/o)
» 7	168 (19,33 o/o)	84 (15,46 o/o)
» 8	154 (17,72 o/o)	71 (13,07 o/o)
» 9	76 (8,74 o/o)	38 (6,99 o/o)
» 10	66 (7,59 o/o)	64 (11,78 o/o)
» 11	114 (13,11 o/o)	196 (36,09 o/o)
» 12	142 (16,34 o/o)	
et davantage		

Chez 35 sujets éliminant kystes et trophozoïtes, il a été possible d'établir un rapport entre les diamètres des premiers et des seconds : par exemple, à des kystes de $6 \mu 4$ de diamètre moyen correspondent des trophozoïtes de $7 \mu 3$ de diamètre moyen, à des kystes de $7 \mu 9$, des trophozoïtes de $9 \mu 1$ et à des kystes de $8 \mu 2$, des trophozoïtes de $9 \mu 4$. Chez trois individus, la distribution des diamètres décèle une double infection à amibes de grand et de petit diamètre.

Sur 84 malades éliminant des kystes (plus faciles à mesurer que les trophozoïtes), 49 présentaient des formes de petit diamètre et 35 de grand diamètre, comme le montre le graphique suivant.

L'auteur affirme ne pas avoir rencontré de différences statistiquement significatives dans la symptomatologie clinique présentée par les deux groupes de patients : aucun des malades ne souffrait de dysenterie, la symptomatologie principale consistant, pour les deux groupes, dans de la constipation s'alternant à des périodes de diarrhée. Mais il a été vu que les souches de grand diamètre entraînent une atteinte hépatique plus fréquente et plus prononcée que les souches de petit diamètre (voir également Bucco et ses coll., 1956).

Pour en conclure, les données sur lesquelles nous pouvons compter jusqu'à présent, sembleraient montrer qu'en Italie, *E. hartmanni* est peu répandue, alors que le seraient plus les souches d'*E. histolytica* avec des kystes et des trophozoïtes de diamètre inférieur à 10μ , non apathogènes mais de bas pouvoir pathogène.

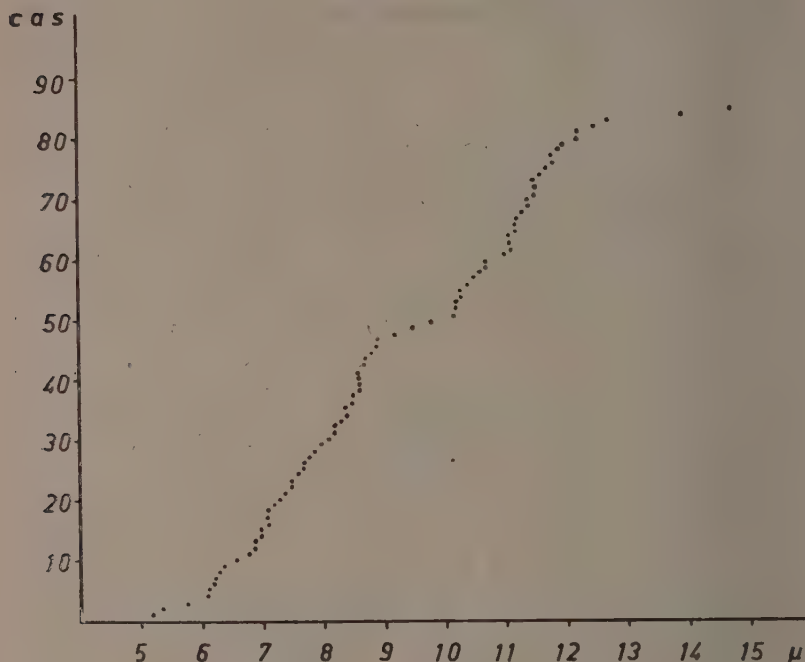


Fig. 1. — Distribution, en fonction des diamètres, des kystes sur 84 cas de colite amibienne chronique décelés à Naples (d'après MAZZITELLI, 1959).

Pouvoir pathogène des souches de diamètre plus grand.

En ce qui concerne le pouvoir pathogène d'*E. histolytica*, les plus importantes écoles italiennes s'occupant du problème sur le plan clinique (Rome, Naples, Messine) sont ancrées à la notion que ce protozoaire est toujours pathogène et qu'il n'existe pas de porteurs complètement sains. Je cite pour tous, IZAR, 1937 : « La notion de porteur d'*E. histolytica* s'identifie à la notion de convalescent ou de malade latent, car il n'existe pas de porteurs sains. » Cette attitude radicale tient au fait que maints de nos cliniciens ont fait leur expérience en prépondérance en traitant des infections cliniquement graves contractées en Afrique Orientale et en Afrique du Nord pendant les guerres.

Pratiquement, ANGELINI (1942) seulement, élève du Tropeninstitut d'Hambourg, avait partagé sans réserves le point de vue de REICHENOW et SCAFFIDI (1947) seulement, le point de vue de BRUMPT sur l'existence d'*E. dispar*. Mais ce dernier auteur est convaincu

que toutes les autres entamibes à kystes tétranucléaires de grand diamètre sont des parasites « histobiotiques obligatoires » et n'admet pas l'existence de porteurs, même temporairement sains.

Mais à l'occasion de la Réunion sur l'amibiase de Florence, il a été constaté que la récente conversion de FAUST (1958, 1961) à la théorie du pouvoir pathogène potentiel a fait beaucoup de bruit ; de même, un éditorial (1961) de l'École chilienne de parasitologie (qui, par son fondateur NOÉ, élève de GRASSI dérive directement de l'école italienne), faisant envisager aux médecins chiliens la nécessité de ne plus retenir comme valable l'équation : infection = maladie, et d'admettre qu'il peut exister des souches à pouvoir pathogène différent et, peut-être même, des souches apathogènes.

Objectivement, les données qui peuvent découler de l'examen de la situation italienne plaident en faveur de la théorie du pouvoir pathogène potentiel, d'après REICHENOW, alors que, jusqu'à présent, des données convaincantes sur l'existence d'*E. dispar* font défaut. Tout d'abord, il n'existe pas en Italie de souches pouvant être définies au sens strict comme « autochtones ». Les migrations des peuples et des armées, de l'antiquité la plus éloignée aux temps présents ont permis à des parasites monoxènes de la plus différente origine de prendre pied en Italie : aussi, il ne fait pas de doute que Phéniciens et Carthaginois de Sardaigne et de Sicile, que les troupes d'ANNIBAL, les millions d'esclaves importés dans la péninsule, les Huns et les Magyars provenant des régions endémiques de l'Asie centrale et du Caucase, les Arabes qui ont séjourné un demi-millénaire en Sicile, les marchands et les marins de Venise, plus récemment les centaines de milliers de combattants et les réfugiés civils des campagnes d'Abysinie et de Lybie, et les émigrants et les marins revenus de tous les continents, ont tous contribué à accroître notre patrimoine national d'amibes ; et chaque amibe dérive directement des anciennes souches exotiques, sans échanges génétiques avec d'autres, la reproduction du type sexué ou, dans un sens plus large, les échanges de patrimoine génique n'ayant jamais été prouvés pour les protozoaires de l'ordre *Amoebina* et, spécialement pour le genre *Entamoeba* (*). Les différences antigéniques entre souches isolées en Italie, rencontrées par MAGAUDDA (1960, 1961), peuvent s'expliquer par la diversité de l'origine.

De même que dans d'autres pays (voir par exemple LINCICOME, 1950, aux États-Unis et HOARE, 1958, en Grande-Bretagne), il semble

(*) Mais une récente communication soulève la question justement pour *E. histolytica* (SHAFFER (J. G.), SCANLAN (T. M.), IRALU (V.) : « Observations on cell division of *Entamoeba histolytica* in culture ». *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 10, 167-171, 1961).

qu'en Italie aussi, les souches virulentes qui y arrivent au fur et à mesure vont s'atténuant, soit chez le colitique rapatrié lui-même (COLONNELLO, 1941, 1949), soit, encore plus nettement, au cours des infections successives parmi la population locale.

A la fin du siècle dernier, en Italie, l'amibiase était tenue pour une parasitose absolument inoffensive (GRASSI, 1888 : « Je nie que les amibes soient la cause de la dysenterie épidémique : il s'agit simplement de commensaux absolument inoffensifs »). Ce qui était dû en partie à une équivoque, c'est-à-dire à l'étude des infections à *Entamoeba coli* (GRASSI, 1888 ; CELLI et ses coll., 1895 ; CASAGRANDE et BARBAGALLO, 1895). Les premières informations italiennes sur le pouvoir pathogène de certaines amibes, postérieures aux premières campagnes d'Abyssinie (1885) sont dues à FENOGLIO (1891), qui décrit un cas autochtone en Sardaigne. Son élève BOERI (1919) considérait comme certaine l'existence d'une endémie amibienne désormais établie en Sardaigne (14 cas sûrs de dysenterie amibienne, dont quelques-uns avec un abcès du foie : parmi les malades, un marin), mais soulignait le rôle épidémiologique du rapatriement des troupes italiennes d'Égypte et de Macédoine. GIORDANO (1912) de l'Hôpital de Venise signala d'avoir opéré de 1892 à 1910 12 abcès du foie d'étiologie amibienne certaine ; 2 ou 3 de ces malades provenaient du Brésil ou de l'Égypte. Toutefois, le corps médical italien ne prit clairement conscience du pouvoir pathogène d'*E. histolytica* qu'au retour en Sicile des troupes de la guerre de Lybie de 1911 (ASCOLI, 1912). A partir de cette époque, l'abcès amibien du foie devient fréquent dans l'île (IZAR, 1925). Par la suite, sa fréquence baissa progressivement, comme le signale MORETTI en confrontant ses résultats (1926) à ceux recueillis antérieurement par IZAR : sur 176 cas de colite amibienne identifiée de 1923 à 1925 à Catane (dont 6 chez des individus ayant séjourné en pays tropicaux), le taux des hépatites amibiennes, de sub-aiguës à colliquatives, était de 13,6 0/0. Actuellement l'abcès du foie est pratiquement introuvable (CANNARO, Directeur de la Clinique des Maladies Infectieuses et Subtropicales de Messine : communication personnelle, 1961).

Un épisode particulièrement intéressant prouvant le rôle des souches exotiques comme cause de la maladie est celui de Medicina en Romagne. En cette localité, pendant la première guerre mondiale, prirent leurs quartiers 700 soldats, ressortissants italiens mais nés et demeurant en Égypte, Tunisie, Algérie et Maroc et atteints d'affections diarrhéiques dont le diagnostic n'avait pas, à l'époque, été établi. Dans les années qui suivirent, il y eut parmi la population locale 132 cas de colite amibienne guéris à l'émétine, et 11 complications métastatiques (ZANARDI, 1926). Peu à peu, ce foyer s'est complètement éteint.

La perte rapide de la virulence de la part des souches exotiques introduites en Italie se déduit également du nombre annuel de déclarations de dysenterie amibienne en Italie, de 1936 à 1956 (fig. 2).

La courbe présente un clocher aussitôt après la campagne d'Abysinie (1.365 cas en 1938), baisse jusqu'à 893 cas en 1940, présente un autre clocher au moment du retour des combattants italiens d'Alba-

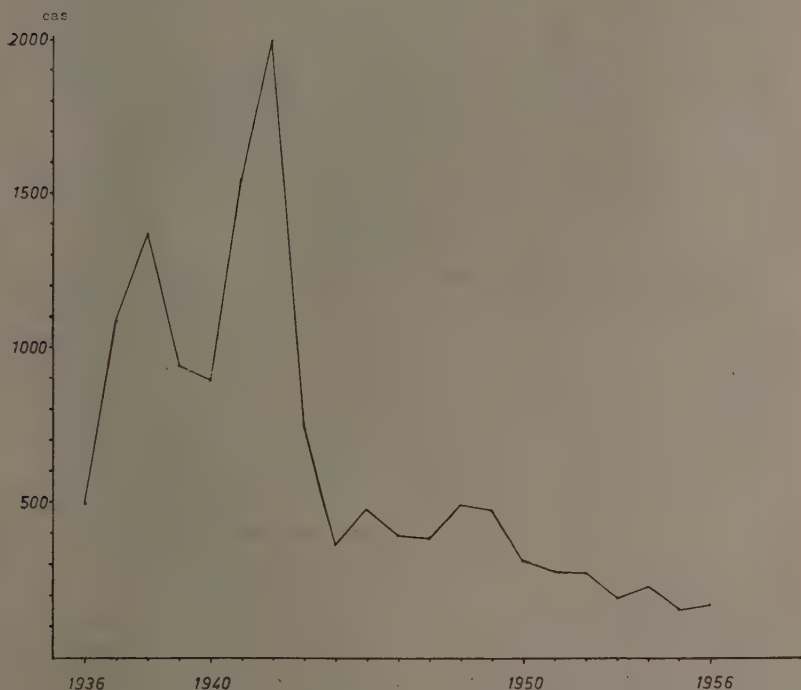


Fig. 2. — Nombre des déclarations annuelles de dysenterie amibienne en Italie, de 1936 à 1956.

nie et d'Afrique du Nord (1.993 cas en 1942), baisse ensuite à 468 cas en 1949 et jusqu'à 165 cas en 1956.

COLONNELLO (1961) relève justement que ce comportement est dû en partie au fait que, par périodes, l'État et les médecins s'intéressent (surtout pendant les guerres coloniales) ou se désintéressent à la question de l'amibiase : en effet, abstraction faite de la Sicile et de la Sardaigne, le taux le plus élevé des cas déclarés entre 1931 et 1939 concerne la Lombardie, avec une morbidité annuelle de 17 par million d'habitants, contre 9 dans les Pouilles et en Calabre : or, tout sim-

plement, il y avait en Lombardie de bons laboratoires de diagnostic (maintenant démobilisés) alors que dans les Pouilles ou en Calabre, le diagnostic d'amibiase n'était pas conduit avec le même soin. Néanmoins, malgré ces réserves, la baisse de la morbidité amibienne en Italie est un fait constaté par tous les chercheurs. CANNAVO (1961) estime que ce fait est dû au très large emploi d'antibiotiques à grand rayon d'action, de même que l'a envisagé BROWN (1960) aux États-Unis ; rappelons à ce propos le plus convaincant processus de sélection en cours au Chili, qui mènerait à l'élimination des souches les plus « envahissantes » grâce au très répandu traitement éméтинien gratuit (dès 1925) de toute colite, même si l'étiologie n'est pas précisée : ce mécanisme de dévirulentation de la population amibienne autochtone a été pris comme hypothèse par NEGhme (1959) pour expliquer la diminution progressive de l'amibiase clinique dans un pays où, par contre, l'incidence de l'infection est inchangée et est même en progression, comme dans la région de Santiago.

Mais chez nous le mécanisme de dévirulentation est sans doute plus complexe : il faudrait tenir compte de l'alimentation améliorée, de la baisse de l'incidence d'infections bactériennes intestinales, et d'autres facteurs encore inconnus.

Cette courte revue nous permet de conclure que depuis la fin du siècle dernier, l'amibiase, en tant que maladie, a été signalée en Italie même parmi la population qui n'a jamais séjourné à l'étranger ; mais il existe des preuves de nature épidémiologique suffisantes pour affirmer que la majorité des souches virulentes d'*E. histolytica* est d'origine exotique récente et que, dans notre milieu, en quelques années ou quelques dizaines d'années, elles perdent une grande partie de leur virulence. Nous ne savons pas si certaines d'entre elles perdent entièrement leur pouvoir pathogène, en donnant lieu à des souches correspondant à l'hypothétique espèce *E. dispar*, vivant de manière stable comme commensaux dans la lumière intestinale.

Comme la chose a été soulignée à plusieurs reprises (voir récemment DE CARNERI, 1958) des souches depuis longtemps avirulentes, qui ne pénètrent pas dans la muqueuse du cæcum d'animaux de laboratoire, tels que les rats blancs jeunes, peuvent révéler leur potentiel pathogène vis-à-vis de ces animaux, à la suite d'une série de passages par injections dans le foie du hamster. Il serait intéressant d'étudier par cette méthode de nombreuses souches isolées dans différentes provinces italiennes, pour voir si, parmi les souches qui se trouvent actuellement en Italie et qui, d'après la clinique, sont dans la majorité des cas de virulence atténuée ou avirulentes, il y a également des souches qui ne pourront plus devenir virulentes dans le futur.

En 1959, j'ai testé sur des rats 3 souches à kystes tétranucléaires

de grand diamètre, isolées à l'Institut d'Hygiène de l'Université de Pise sur des individus qui n'avaient jamais séjourné à l'étranger. La souche Cecchetti, cultivée en 1956 à partir de selles diarrhéiques d'un malade de Metato (Pise) souffrant d'entérocolite aiguë et par la suite guéri avec la terramycine, fut en mesure d'ulcérer le cæcum de 6 petits rats sur 19, avec un « Average Degree of Infection » (voir JONES, 1946) de 1,26 ; la souche RG, isolée en 1959 à partir de selles dues à une purgation saline chez un individu demeurant à Reggio Emilia, souffrant depuis 6 ans de colite chronique et ensuite guéri par le traitement à un anti-amibien dépourvu d'activité antibactérienne, le Mebinol (voir DE CARNERI et coll., 1960), ulcéra 7 jeunes rats sur 17, avec un A. D. I. de 1,94 ; la souche Franca, isolée en 1957 des selles de purgation saline sur un individu asymptomatique demeurant en province de Pise, ne produisit aucune altération sur 12 rats. La flore bactérienne associée aux trois souches en culture ne produisit aucune atteinte intestinale sur 3 groupes de rats témoins, mais quelques animaux moururent de septicémie. Pour des raisons contingentes, il fut impossible de compléter les essais en tentant la virulention de la souche Franca par passages dans le foie de hamster. En définitive, deux des trois souches autochtones étudiées, précisément celles isolées de deux colitiques, ont été modérément pathogènes pour l'animal de laboratoire : le résultat négatif obtenu avec la souche Franca, provenant d'un porteur asymptomatique, ne suffit pas pour prouver qu'il existe en Italie des souches définitivement apathogènes.

SUMMARY

The incidence of human infections with entamoebae with tetranucleate cysts in Italy is about 3 o/o, being more frequent in the South (5-10 o/o) than in the North. *E. hartmanni* seems to be rare; more diffused—about 50 o/o of the total—are strains of *E. histolytica* with a cystic diameter inferior to 10 μ , scarcely virulent toward man and laboratory animals. Epidemiological evidence is thrown, showing that the majority of the clinical cases of intestinal and hepatic amoebiasis in Italy are due to strains of recent North African or South American provenience; these strains show a reduction of virulence within few years, when spreading in the local population. It is not known whether among the avirulent strains so arisen, some become definitively apathogenic.

Of three autochthonous strains recently isolated in Central Italy, two—from colitis patients—resulted mildly pathogenic for young rats, and one—from an asymptomatic case—resulted non invasive. The possibility of the last to undergo a process of virulention in

other experimental conditions or hosts, was not further investigated. The inaccuracy of the term « autoctonous » used for amoebae and other human monoxenic protozoa present in Italy is outlined, owing to the continuous introduction of exotic strains in this country, from the more ancient times.

*Istituto Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche,
Milan, Italie.*

BIBLIOGRAPHIE

- ANGELINI (G.). — Contributo allo studio dell'amebiasi intestinale nel Veneto (e al problema dei portatori di *E. histolytica*). *Arch. Sci. Med.*, 1942, **67**, 1-57.
- ASCOLI (M.). — Dissenteria da entameba tetragena in soldato reduce da Tobruk. *Riforma medica*, 1912, **28**, 393-394.
- BOERI (G.). — Una epidemia di dissenteria amebica nostrale. *Riforma Medica*, 1919, **35**, 821-829.
- BROWN (R. L.). — Surveyed effects of antibiotics and quinacrine on the prevalence of amebiasis and giardiasis. *Antib. Med. CT*, 1960, **7**, 761-764.
- BUCCO (G.) et CHIEFFI (G.). — Sulle varietà morfologiche di *Entamoeba histolytica*. II. Variazione del diametro dei ceppi. *Riv. Parasitol.*, 1955, **16**, 3-6.
- BUCCO (G.) et CHIEFFI (G.). — Sulle varietà morfologiche di *Entamoeba histolytica*. III. Diametro e potere patogeno. *Riv. Parassitol.*, 1955, **16**, 65-71.
- BUCCO (G.), CHIEFFI (G.) et MAZZITELLI (L.). — Sul comportamento di alcune prove di funzionalità epatica nelle infestazioni da *E. histolytica* relativamente al diametro dei parassiti. *Riforma Medica*, 1956, **70**, 624-628.
- BUONOMINI (G.), RICCIARDI (M. L.), BRACCINI (L.) et CARLI (G.). — Rilievi sulla diffusione dell'amebiasi nella zona di Pisa. *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 1959, **11**, 747-755.
- BURROWS (R. B.). — *Entamoeba hartmanni*. *Am. J. Hyg.*, 1957, **65**, 172-188.
- CANNAVÒ (L.). — Comunicazione personale, 1961.
- CARLI (G.), SAGGESE (S.) et STRAZZULLO (V.). — Indagine sulla diffusione delle parassitosi intestinali in alcune zone del Molise. *Difesa Sociale*, 1957, **36**, 23-35.
- CARNERI (I. DE). — Recherches sur l'origine possible de souches apathogènes d'*Entamoeba histolytica*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 616-627.
- CARNERI (I. DE). — Parassitismo amebico nell'uomo. Epidemiologia. Convegno sull'Amebiasi, Firenze 29-30 aprile 1961.
- CARNERI (I. DE), COPPI (G.), ALMIRANTE (L.) et LOGEMANN (W.). — Amebicidal drugs. I. Chlorophenoxamide : an amebicide for chemotherapy and chemoprophylaxis. *Antibiot. Chem.*, 1960, **10**, 626-636.
- CASAGRANDE (O.) et BARBAGALLO (P.). — Ricerche biologiche e cliniche sull'*Amoeba coli* (Lösch). *Boll. Accad. Gioènia Sci. Nat. Catania*, 1895, **39**, 4-14.

- CELLI (A.) et FIOCCA (R.). — Intorno alla biologia delle amebe. *Ann. Ig. Sper.*, 1895, 5 (nuova serie), 177-213.
- CHANDLER (A. C.). — A comparison of helminthic and protozoan infections in two Egyptian villages two years after the installation of sanitary improvements in one of them. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 3, 59-73.
- COLONNELLO (F.). — Ricerche sull'*Entamoeba dispar* (Brumpt 1925). *Ann. Patol. Trop. Parasitol.*, 1941, 2, 597-617.
- COLONNELLO (F.). — Sulla diffusione dell'amebiasi in Italia fino al 1942. *Giorn. Mal. Inf. Parass.*, 1949, 1, 255-259.
- COLONNELLO (F.). — Incidenza dell'infezione amebica nel quadro di coliti a decorso acuto e cronico. Criteri diagnostici. Convegno sull'Amebiasi, Firenze 29-30 aprile 1961.
- ÉDITORIAL. — Conceptos actuales sobre amebiasis. *Bol. Chil. Parasitol.*, 1961, 16, 1.
- EYLES (D. E.) et JONES (F. E.). — The prevalence of *Endamoeba histolytica* and other intestinal parasites in a selected urban area. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 3, 988-994.
- FAUST (E. C.). — The amebiasis problem. *Antib. Med.*, 1955, 1, 596-602.
- FAUST (E. C.). — The multiple facets of *Entamoeba histolytica* infection. *Internatl. Rev. Trop. Med.*, 1961, 1, 43-76.
- FAUST (E. C.) et GIRALDO (L. E.). — Environmental, nutritional and other factors responsible for the high incidence and low pathogenicity of *Entamoeba histolytica* in families of the lower class in Cali, Colombia. *Abstr. papers 6th Internatl. Congr. Trop. Med. Malaria, Lisbona*, 1958, 86.
- FENOGLIO (I.). — Entéro-colite par amœbae-coli. *Archives Italiennes de Biologie*, 1891, 14, 62-70.
- GIORDANO (G.). — L'ascenso del fegato. *Riforma Medica*, 1912, 28, 561-565.
- GRASSI (B.). — Significato patologico dei protozoi parassiti dell'uomo. *Atti. Accad. Lincei*, 1888, 4, 83-89.
- HOARE (C. A.). — The Commensal phase of *Entamoeba histolytica*. *Exp. Parasitol.*, 1952, 1, 411-427.
- HOARE (C. A.). — The enigma of host-parasite relations in amebiasis. *Rice Inst. Pamphlet*, 1958, 45, 23-35.
- IZAR (G.). — Le metastasi amebiche. Tipogr. Salesiana, Catania, 1925.
- IZAR (G.). — L'amebiasi ed il problema dei portatori. *Policlinico, sez. prat.*, 1937, 44, 555-558.
- JONES (W. R.). — The experimental infection of rats with *Entamoeba histolytica*; with a method for evaluating the anti-amœbic properties of new compounds. *Ann. Trop. Med.*, 1946, 40, 130-140.
- JONES (F. E.), SMITH (C. S.) et EYLES (D. E.). — Epidemiological study of *Endamoeba histolytica* and other intestinal parasites in the New Hope Community. A restudy after 21 years. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 3, 266-275.
- LINCICOME (D. R.), THIEDE (W. H.) et CARPENTER (E.). — An evaluation of the influence of World War II on the incidence of amebiasis. *Am. J. Trop. Med.*, 1950, 30, 171-179.
- MAGAUDDA-BORZI (L.). — Struttura antigene ed indagini sierologiche correlate. Convegno sull'Amebiasi, Firenze 29-30 aprile 1961.
- MAGAUDDA-BORZI (L.), PENNISI (L.) et BERTUCCI (B.). — La sierologia dell'amebiasi : nota VI : Studio della influenza degli antigeni batterici in prove di R. D. C. su sieri « normali » saggiati con

- criolisati ottenuti da varie entamoebe (*E. histolytica*, *E. invadens*, *E. moshkovskii*) e dalle relative flore batteriche associate. *Riv. Parassitol.*, 1960, **21**, 249-266.
- MAZZITELLI (L.). — Su alcuni aspetti clinici dell'amebiasi. *Acta Med. Ital. Mal. Inf. Parass.*, 1959, **14**, 186-191.
- MAZZITELLI (L.). — Sull'incidenza dei ceppi grandi e piccoli di *E. histolytica* nell'amebiasi intestinale cronica. *Acta Med. Ital. Mal. Inf. Parass.*, 1959, **14**, 233-244.
- MAZZITELLI (L.). — Sulla incidenza dell'infestazione da *E. histolytica*. *Acta Med. Ital. Mal. Inf. Parass.*, 1959, **14**, 295-299.
- MELENEY (H. E.). — Some Unsolved Problems in Amebiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **6**, 487-498.
- MELENEY (H. E.) et ZUCKERMAN (L. K.). — Note on a strain of small race *Entamoeba histolytica* which became large in culture. *Am. J. Hyg.*, 1948, **47**, 187-188.
- MORETTI (P.). — Contributo allo studio dell'amebiasi in Sicilia. *Riforma Medica*, 1926, **42**, 388-391.
- NEGHME (A.). — Influencia de la selección natural y de las drogas anti-amebianas sobre la virulencia de *Entamoeba histolytica*. *Bol. Chil. Parasitol.*, 1959, **14**, 71-74.
- RIZZOTTI (G.). — Contributo allo studio della varietà piccola dell'*Entamoeba histolytica*. *Arch. Ital. Sci. Med. Trop. Parassitol.*, 1952, **33**, 299-312.
- SCAFFIDI (V.). — Parassitismo coprobietico di entamebe a cisti tetra-nucleate e patogenicità obbligata di *Entamoeba histolytica*. *Acta Med. Ital. Mal. Inf. Parass.*, 1947, **2**, 57-76.
- SCAFFIDI (V.). — Rapporti tra epatopatie a lenta evoluzione ed amebiasi nostrana. Convegno sull'Amebiasi, Firenze 29-30 aprile 1961.
- STAMM (W. P.). — The laboratory diagnosis of clinical amoebiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, **51**, 306-312.
- ZANARDI (G.). — Sulla amebiasi in Romagna. *Riforma Medica*, 1926, **47**, 64.
-

SECTION 3

DIAGNOSTIC DE L'AMIBIASE
AU LABORATOIRE

Présidence : le PROFESSEUR E. G. NAUCK
et le PROFESSEUR C. W. REES

ÉTUDE COMPARÉE DES EXAMENS DE ROUTINE,
A L'HOPITAL
ET DES EXAMENS APPROFONDIS,
AU LABORATOIRE SPÉCIALISÉ.
LIMITE DES POSSIBILITÉS
DU DIAGNOSTIC COPROLOGIQUE

Par J. J. LAARMAN

Le diagnostic de la dysenterie amibienne aiguë ne pose pas de problèmes sérieux, sauf peut-être qu'il faut y penser.

Il n'en est pas ainsi pour l'amibiase chronique, par laquelle nous entendons toute infection à *Entamoeba histolytica* qui ne se manifeste pas par des accès dysentériques.

On peut être tout à fait d'accord avec ÉMILE BRUMPT qui, en 1922 déjà, a écrit qu'il ne suffit pas de démontrer des kystes type *histolytica* dans les selles d'un sujet, mais qu'il faut aussi examiner leur pouvoir pathogène. Nécessaire, en effet, mais peu praticable pour un laboratoire de routine, où l'on se voit obligé de répondre avec le moindre délai que possible à la question des médecins de famille, des médecins-internistes et parfois d'autres spécialistes : est-ce que ce malade est infecté par *E. histolytica*, oui ou non ? Ils attendent apparemment une réponse claire, nette et concise. Mais il semble qu'ils ne se soucient pas de la fidélité de cette réponse et qu'ils méconnaissent certaines difficultés de l'examen, qui d'ailleurs, sont ignorées souvent au laboratoire lui-même.

Dans ce qui suit, il s'agit des examens coprologiques de routine jugés nécessaires par les médecins pour une raison quelconque.

On peut certainement être content qu'il existe des règles relativement simples selon lesquelles il faut procéder pour dépister les sujets infectés. Mais n'oublions pas que ces règles ne sont que des abstractions. Elles rendent l'affaire facile aux laborantines et elles nous permettent de ratifier leurs résultats avec une conscience plus ou moins tranquille.

Malheureusement, par contre, ces règles sont trop simples et il semble qu'on n'est pas d'accord sur leur valeur et leur application. Une technique bien établie comme la réaction de Bordet-Wassermann en sérologie fait défaut déplorablement non seulement en diagnostic de l'amibiase chronique en général, mais même en ce qui concerne l'examen coprologique.

Un problème discuté encore partout et depuis longtemps se rapporte à l'utilité des formes végétatives des amibes pour le diagnostic.

Pour résoudre ce problème, le Département de Parasitologie de l'Institut de Médecine Tropicale Rotterdam-Leyde a consenti à vérifier soigneusement les résultats des examens effectués à un grand hôpital à La Haye. Il importe de signaler qu'aucun des 500 malades examinés ne montrait des signes de dysenterie aiguë, bien qu'il y en eût pas mal avec un passé de dysenterie amibienne. Un peu plus que la moitié avait passé au moins un an de leur vie dans un pays intertropical.

Des selles produites après purgation au sulfate de magnésium, six frottis sous lamelle mélangés à de l'éosine à 2 0/0 étaient examinés immédiatement. Quand des trophozoïtes d'amibes furent observées, leur comportement fut décrit et une série de six lamelles fut fixée au Schaudinn et colorée à l'hématoxyline de Delafield.

La recherche des kystes était effectuée dans un échantillon de ces mêmes selles et au cas où on y aurait trouvé soit des amibes végétatives, soit des kystes d'autres protozoaires qu'*Entamoeba histolytica*, sur une série d'au moins trois échantillons de selles non préparées. Ce travail était fait à l'aide d'une méthode d'enrichissement par une laborantine spécialement instruite par nous au Laboratoire de Parasitologie. Les malades, dont les selles après purgation avaient été complètement négatives au point de vue protozoaires, étaient abandonnés.

Le tableau I montre qu'il y a vraiment très peu d'accord entre les conclusions qui semblent suivre tout naturellement des observations directes, et les diagnoses basées sur les kystes. Les amibes contenant des globules rouges phagocytés ne sont pas mentionnées séparément puisque nous n'avons jamais pu en trouver la preuve dans les frottis colorés. Aussi toutes les formes végétatives du genre *Entamoeba*, qui était très fréquent d'ailleurs dans les préparations, étaient de petite taille (10-20 μ).

TABLEAU I

Examen protozoologique de malades après purgation.

Observations aux amibes végétatives dans de l'éosine à 2 0/0.

Caractères soi-disant distinctifs d' <i>E. histolytica</i>	Grande motilité. Formation rapide des pseudopodes	Large zone d'ectoplasme	Grande motilité + large zone d'ectoplasme	Au total
Nombre de cas . . .	3	21	11	35
Affirmés par la recherche des kystes	2	8	4	14

Comme beaucoup avant nous, nous avons dû renoncer au diagnostic différentiel des trophozoïtes du genre *Entamoeba*, ne serait-ce qu'après une étude approfondie des spécimens colorés.

Il est au moins remarquable que dans un pays comme les Pays-Bas, où les hommes bien expérimentés dans le domaine de l'amibiase ne sont pas rares, des différences considérables en indices d'infection à *E. histolytica* existent entre des localités avec des populations parfaitement comparables. Il est évident qu'un pourcentage d'infections, trouvé en 1956 et 1957 pour 2.000 sujets examinés, de 19 0/0 a été beaucoup trop élevé puisqu'on s'était basé sur le diagnostic de la forme végétative. Mais il est bien probable, comme nous verrons, que l'indice de 2 0/0, trouvé ailleurs deux ans plus tard sur 1.000 sujets, examinés sans purgation mais par rapport aux kystes seulement, a été trop bas.

Si l'on se fie, faute de mieux, aux kystes, il faut aussi franchement constater leurs désavantages.

Généralement l'identification des kystes type *histolytica* ne donne pas de difficultés. Mais on sera d'accord, je crois, que de temps en temps, on rencontre des populations entières de kystes d'une morphologie assez problématique : il n'y a pas de vacuole iodophile, ni des chromidies, le nombre de noyaux visibles varie entre 1 et 8 et leur taille soit entre 6 et 15, soit entre 11 et 20 μ . On peut penser à une infection mixte de deux espèces d'*Entamoeba*, ce qui ne se voit en effet pas rarement. En certains cas une courbe de distribution des tailles peut nous aider.

Dans les exemples qui suivent (fig. 1-4), les dimensions des kystes ont été groupées par classes. Chaque classe se compose de deux dimensions successives, basées sur l'unité micrométrique (demi-division du micromètre), avec l'exception du cas D.

Les observations ont été faites sur des kystes d'enrichissements après addition de Lugol aux culots.

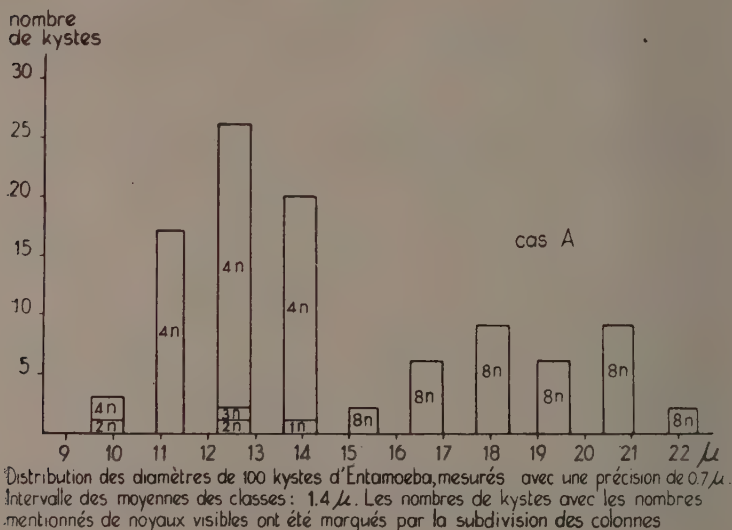


Fig. 1.

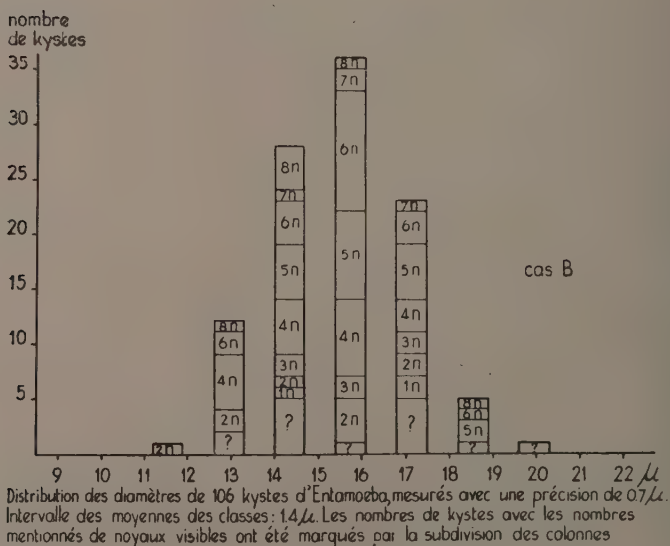


Fig. 2.

Le cas A représente nettement une infection mixte d'*E. histolytica* et d'*E. coli*, et donne aussi peu de difficultés que le cas D, qui représente une infection mixte d'*E. hartmanni* et d'*E. histolytica*.

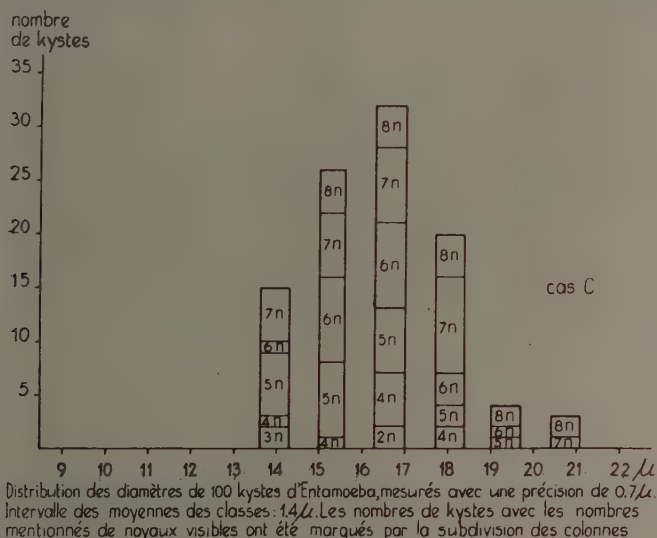


Fig. 3.

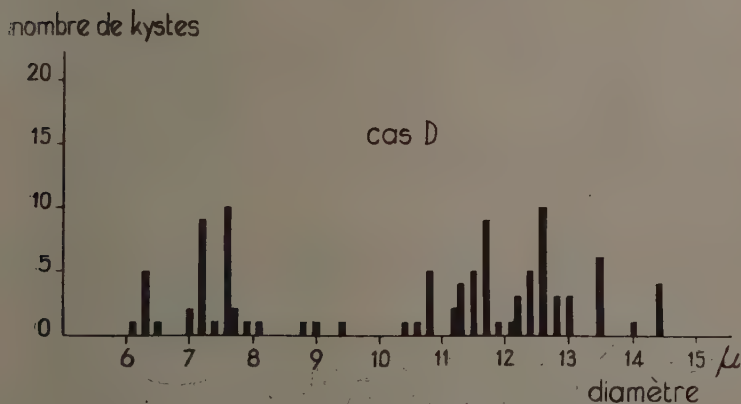


Fig. 4. — Distribution des diamètres de 100 kystes d'*Entamoeba* (d'après MANSOER, 1959).

Bien que les nombres de noyaux dans les cas B et C pourraient faire songer à une infection mixte, les courbes de fréquence assez
Bull. Soc. Path. Ex., n° 3, 1961.

normales démontrent qu'une seule infection est présente. Le pourcentage bas des kystes quadrinucléaires et la grande taille moyenne au cas C nous amènent à une diagnose probable d'*E. coli*, tandis qu'un raisonnement analogue pour le cas B ne nous permet pas d'exclure la possibilité d'une infection à *E. histolytica*.

Quelle est la valeur des kystes pour le dépistage des infections ? Le tableau II montre que la quasi-absence de formes végétatives ne prouve pas l'absence d'une infection protozoaire. On a cru couramment que la purgation mettrait en évidence toutes les infections du gros intestin et pourrait ainsi avoir de grands avantages pour un examen à fond, tout en tenant compte des difficultés de l'identification. Toutefois évidemment ces formes végétatives peuvent échapper à un examen de routine. Le groupe soi-disant négatif contient encore au moins 17 cas infectés, ce qui égale 4 o/o.

TABLEAU II

Examen protozoologique de malades après purgation.

	Des kystes d' <i>Entamoeba histolytica</i> démontrés dans les selles après purgation	Des kystes d' <i>Entamoeba histolytica</i> démontrés seulement dans les selles normales	Rien que des kystes d'autres protozoaires soit après purgation soit dans les selles normales		Pas un seul kyste dans une série complète d'examens	Nombres totaux de sujets
			<i>E. coli</i>	Autres espèces		
Groupe I Des amibes dans les selles après purgation. . . .	20	9	20	7	22	78
Groupe II Pas d'amibes signalées dans les selles après purgation	15	2	2	20		428
Nombres totaux de sujets.	35	11				506

D'autre part, il est remarquable que dans le groupe de 78 sujets positifs en amibes, il y avait 22 chez qui aucun kyste d'un protozoaire n'a été trouvé malgré des recherches dans plusieurs (même jusqu'à six !) échantillons de selles. Nous avons calculé que ce groupe de 22 individus comptait au moins 9 sujets infectés à *E. histolytica*.

Par conséquent, l'amibe végétative, qui ne permet pas l'identification exacte ni dans les préparations directes à l'éosine, ni dans les frottis colorés, peut en certains cas, à défaut de kystes, faire soup-

çonner une infection à *E. histolytica*, mais nous échappe en d'autres.

Enfin, il faut tirer l'attention sur le rendement élevé de la recherche des kystes dans les selles après purgation : 35 du total de 46 infections à *histolytica* ont été dépistées de cette façon, soit 76 0/0. D'après BIJLMER (1947), on peut s'attendre à 67 0/0 après un examen unique de selles normales par la méthode de lévitation de FAUST. Nous n'avons pas été les seuls qui aient obtenu un tel résultat. Il semble suivre aussi d'une publication de ALICNA et FADELL (1959) et de l'enquête de BROOKE (1953) que la recherche des kystes dans les selles après purgation serait la méthode de choix en diagnostic coprologique de l'amibiase.

Il importe maintenant de faire quelques remarques à propos de la méthode d'enrichissement. Nous avons utilisé la méthode de sédimentation de BAYER-MANSOER. MANSOER, travaillant dans notre laboratoire, avait amélioré l'ancienne méthode de BAYER en donnant une formule très simplifiée et en démontrant l'influence du pH du liquide sur le résultat. Nous avons trouvé que cette influence est probablement primaire puisque le pH influence directement la vitesse de sédimentation spontanée d'une suspension de kystes dans un mélange tampon (fig. 5).

Cette méthode a été prouvée plus efficace que celles de BAYER et de RITCHIE. L'efficacité a été exprimée en nombre de kystes dépistés par volume de sédiment par rapport aux nombres trouvés dans un volume pareil des selles mélangées à de l'éosine à 2 0/0. En suspendant le culot après l'opération dans un volume de liquide égal à celui des selles de départ, MANSOER a atteint un degré d'enrichissement de 16 fois pour *E. histolytica* et il est intéressant qu'une autre méthode récente, celle de MALDONADO a exactement la même efficacité.

En pratique le degré d'enrichissement peut facilement être de l'ordre de 80, puisque le volume du culot ne dépasse généralement pas 0 ml. 1.

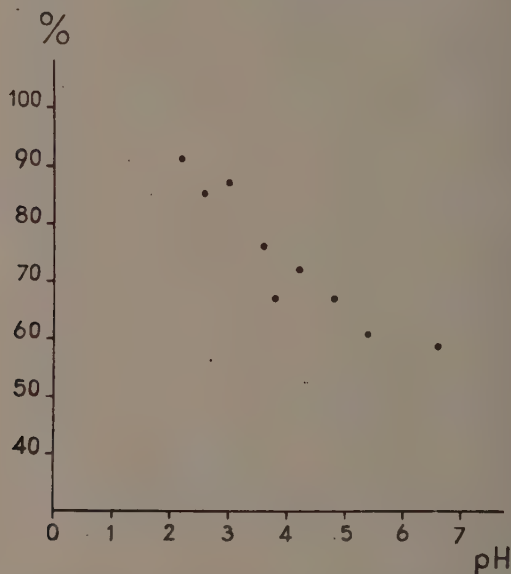
Est-ce que ceci veut dire par exemple que l'on trouve un kyste par goutte de sédiment d'un matériel qu'il faudrait examiner 80 fois à l'aide de préparations directes pour obtenir le même résultat ?

L'on sait qu'il y a dans chaque porteur de kystes des périodes soi-disant négatives d'excrétion de kystes. Il est très probable qu'il ne s'agit que de périodes d'excrétion fortement diminuée. On pourrait s'attendre avec une méthode d'enrichissement aussi puissante à trouver des cas très nombreux qui sont négatifs à l'examen direct, mais qu'on trouve positifs après l'enrichissement.

Néanmoins environ trois quarts de 600 échantillons de selles examinés par MANSOER étaient positifs après l'examen direct ainsi qu'après enrichissement, un quart seulement était négatif à l'éosine

et ne devenait positif qu'après enrichissement. Un gain, il est vrai, mais pas un gain spectaculaire.

Pourtant l'enrichissement d'après MANSOER réduit fortement les examens négatifs. Le pourcentage de résultats positifs, trouvé par SVENSSON (1935) pour 20 porteurs de kystes dont chacun était examiné 6 fois, s'élève à 42. Comme on peut inférer du diagramme



Rapport entre la vitesse de sédimentation des kystes d'*Entamoeba invadens* (exprimée en pourcentage du nombre initial restant en suspension après 10 minutes) dans une solution tampon et pH (d'après Mansoer 1959).

Fig. 5.

(fig. 6), MANSOER obtient beaucoup plus de résultats positifs dans des cas semblables. Son pourcentage d'examens positifs s'élève à 81.

A la question qui vient d'être posée nous ajoutons une autre, qui est d'une toute importance en diagnostic de l'amibiase : quelle est la limite de densité des kystes dans les selles qui donne encore juste un résultat positif ? Pour y répondre, il faudrait connaître plus ou moins exactement le rapport entre cette densité et le nombre retrouvé dans le sédiment. Dans notre laboratoire, M. TERPSTRA s'est occupé de ce problème et quelques-unes de ces constatations sont mentionnées ici à condition que ses résultats soient encore préliminaires.

log nombre de kystes
par 4 chambres de Bürker.

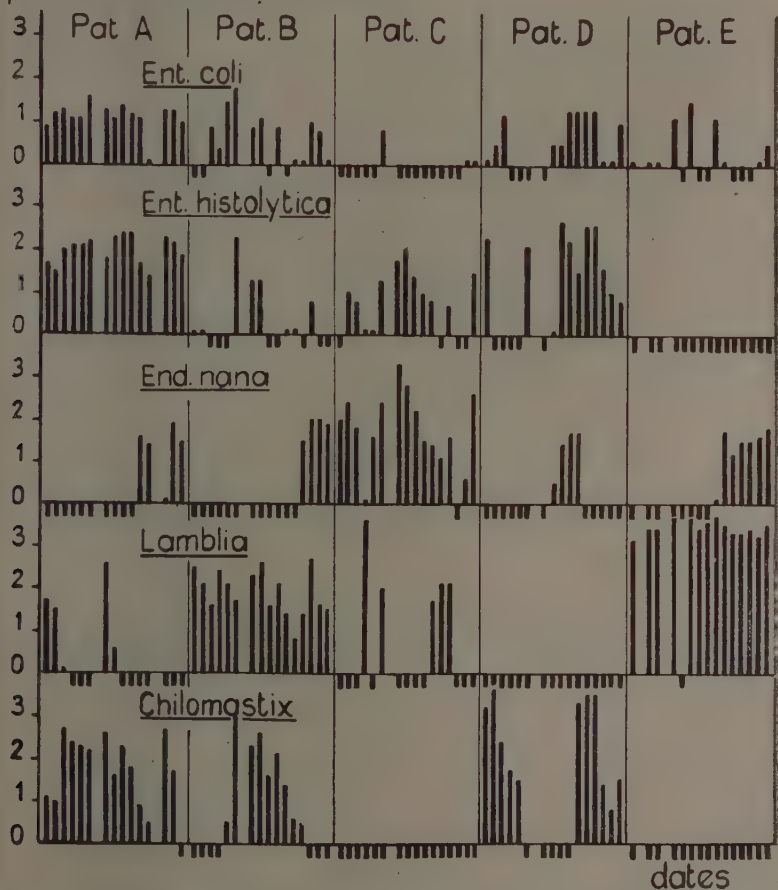


Fig. 6. — Résultat des examens de selles par enrichissement de cinq sujets durant une période d'un mois et demi. Un résultat négatif est marqué par une petite colonne en dessous des lignes horizontales (d'après MANSOER, 1959).

A une densité de 8.800 kystes (*) par gramme de matière fécale onctueuse le degré d'enrichissement est environ $1/8$ du degré calculé par MANSOER à une densité de 33.300 kystes/g., c'est-à-dire 2.

A une densité de 2.800 kystes (*) par gramme de matière fécale le

(*) Provenant d'une culture.

degré d'enrichissement égale 1, c'est-à-dire il n'y a pratiquement pas d'enrichissement.

Il paraît donc que l'efficacité n'est pas constante, mais diminue quand le taux en kystes baisse.

Toutefois il est encore avantageux d'utiliser un enrichissement parce qu'il y a toujours le facteur de la dilution du culot qui est indépendant du procédé proprement dit. Ainsi je peux donner l'exemple suivant :

Des selles contenant 1 kyste par 2 frottis à l'éosine donnent encore un sédiment qui contient presque 3 kystes par préparation sous lamelle. N'oublions évidemment pas que le degré d'enrichissement basé sur les comparaisons avec les préparations directes est autre chose que le degré d'enrichissement établi par TERPSTRA qui est basé sur des concentrations connues de kystes. Malgré les grands avantages de l'usage de l'éosine à 2 0/0, il est fort improbable que tous les kystes présents soient dépistés par cette méthode.

Il me semble que les taux précités s'approchent de la limite des possibilités du diagnostic.

Il est évident que cette limite est une chose tout à fait relative. Personne ne nous empêche d'examiner 200 frottis de selles d'un malade si nous croyons qu'il est intéressant de démontrer son infection éventuelle.

Finalement l'attention doit tomber sur les résultats assez décevants de la comparaison des enrichissements (tableau III). Les difficultés que je viens de mentionner (identification difficile en certains cas, densité très basse dans les préparations) en sont certainement les causes. Cinquante pour cent seulement des kystes type *histolytica* (*E. histolytica sensu lato*) ont été trouvés à l'hôpital et au laboratoire en commun. Pour les autres protozoaires les résultats sont sensiblement meilleurs. En tout 188 sédiments positifs (mais non étiquetés !) nous sont parvenus pour contrôle, dont pour 108, les diagnoses s'accordaient jusqu'au moindre détail.

Le tableau IV montre qu'il existe beaucoup moins de divergence pour les diagnoses des malades. Puisque généralement plusieurs sédiments ont été préparés par sujet, des kystes d'*histolytica* pouvaient être trouvés une fois seulement à Leyde et dans le sédiment suivant seulement à l'hôpital : on était finalement d'accord pour 32 des 47 cas positifs au maximum, soit pour 68 0/0.

En conclusion. — La technique coprologique pour le dépistage des infections chroniques à *E. histolytica* présente encore de nombreuses difficultés. Malgré des améliorations, elle donne des résultats peu sûrs. Elle n'est pas satisfaisante puisqu'elle dépend trop des qualités de celui qui la pratique.

TABLEAU III
Comparaison des sédiments.

Sédiment positif en	Diagnose conforme	Trouvée seulement à l'hôpital	Trouvée seulement au laboratoire
<i>E. histolytica</i> grande souche . . .	16	16	4
<i>E. histolytica</i> petite souche et <i>E. hartmanni</i>	22	13	16
<i>E. histolytica</i> s. l.	40	24	16
<i>E. coli</i>	77	6	4
<i>End. nana</i>	78	16	17
<i>Jod. butschlii</i>	11	0	2
<i>Lamblia</i>	13	2	1
<i>Chilomastix</i>	6	0	2
<i>Blastocystis</i>	9	5	7

TABLEAU IV
Comparaison de malades
(autant qu'il s'agit d'une infection à *E. histolytica*).

	Diagnose conforme	Infection trouvée seulement à l'hôpital	Infection trouvée seulement au laboratoire
<i>E. histolytica</i> grande souche . . .	13	7	1
<i>E. histolytica</i> petite souche et <i>E. hartmanni</i>	17	7	8
<i>E. histolytica</i> s. l. (*).	32	10	5
(*) Les nombres ne se composent pas par addition, puisqu'il y avait des malades avec une infection mixte.			

SUMMARY

The diagnostic of amebiasis in laboratory, hospital or private practice is principally based on the identification in the stools of the four nuclei cysts presenting a defined morphology. The identifi-

cation of the vegetative forms of amebiasis by demonstration of the minuta type is much more difficult, because of the differential diagnostic with the trophozoites of various *Entamoeba*. However, qualified biologists can, by means of the eosin and ferric hematoxylin staining, make a diagnostic based on the vegetative forms.

The so-called negative periods of cyst excretion generally correspond to inapparent elimination periods, because of the low number of parasites in the stools. The BAYER-MANSOER and LAARMAN's method for cysts enrichment is recommended.

BIBLIOGRAPHIE

- ALICNA (A. D.) et FADEL (E. J.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1959, **31**, 139-141.
 BROOKE (M. M.) et alii. — *Am. J. Trop. Med. et Hyg.*, 1953, **2**, 593-612.
 BIJLMER (J.). — *J. Parasit.*, 1948, **34**, 101.
 MANSOER (T. A.) et LAARMAN (J. J.). — *Trop. Geogr. Med.*, 1959, **11**, 361-375.
 SVENSSON (R.). — *Acta Med. Scand.*, 1935, **81**, 267.

LE DIAGNOSTIC DE L'AMIBIASÉ A L'EST ET A L'OUEST DE L'ANCIEN CONGO BELGE

Par J. JADIN

Je remercie tout d'abord le Président de la Société de Pathologie Exotique, le professeur H. GALLIARD, et l'organisateur de ces réunions d'information, mon ami ROBERT DESCHIENS, de l'honneur qu'ils me font en m'invitant à parler du diagnostic de l'amibiase devant des maîtres en la matière. Je le ferai simplement, ainsi que je le fais chaque année à nos étudiants destinés à cette terre d'Afrique à laquelle tant des nôtres se sont consacrés et c'est un peu le fruit de tous leurs efforts que je m'efforcerai de résumer. Je voudrais cependant dire encore que c'est à JÉRÔME RODHAIN que je dois mes connaissances concernant l'amibiase, c'était un initiateur né et je pense que, rappeler son nom, en cette enceinte, fera plaisir à nombre d'entre vous qui furent liés d'amitié avec lui.

Au cours des vingt années que j'ai vécues au Congo, j'ai eu le privilège de vivre cinq années auprès de ce fleuve géant et majestueux qui porte la richesse de ce bassin équatorial, au climat chaud et humide, mais où l'on pouvait dire en 1937 que c'était le Paradis de l'Amibe. Puis, j'ai séjourné quinze années dans les montagnes du Ruanda et du Kivu, dans un climat tempéré et à saisons sèches, où, tout à l'opposé, ce sont les bacilles dysentériques qui dominent.

Ainsi j'ai pu mesurer la différence considérable qui existe entre deux affections qui ont quand même une même cause : l'épandage.

On comprend davantage leur évolution, lorsqu'on les a vécues, l'une et l'autre. Et en 1937 à Coquilhatville, et en 1943 à Astrida, il n'était pas possible d'éviter l'infection, quand on devait partager les conditions de vie propres à ces deux régions.

Pour procéder avec ordre, nous exposerons les conditions et les précautions essentielles requises pour mener à bien un examen, puis nous exposerons la succession des techniques à retenir. Ce qui nous préoccupe évidemment, c'est le diagnostic de la dysenterie amibienne ; nous en séparerons l'abcès et l'hépatite amibienne qui relèvent d'autres disciplines.

Le diagnostic de la dysenterie amibienne.

La toute première condition essentielle pour faire un bon examen de selles amibiennes, dans un pays où l'affection est fréquente est d'organiser un service de microscopie avec un nombre de travailleurs suffisants et entraînés pour que les examens soient effectués dès la fourniture du matériel. Ce qui veut dire que c'est sur du matériel vivant que le diagnostic doit être posé. Laissez-moi cependant ouvrir une parenthèse et vous faire saisir les difficultés que cela présente.

Des installations hygiéniques doivent être prévues et adaptées au degré d'émancipation des sujets qui doivent les utiliser. Cette condition n'est pas des moindres, car ces installations représentent une source de contamination, si elles ne font pas l'objet de surveillance constante. Rappelons à cette occasion dans quelle circonstance, il fallait opérer à Coquilhatville où le niveau du fleuve est à 3 m. à peine plus bas que celui du sol et où, lors des crues annuelles toutes les fosses septiques sont inondées, car il n'est pas question d'installer des égouts dans pareille cité.

Comment aussi persuader ces populations, comblées de préventions à l'égard des esprits mauvais qui pénètrent dans le corps par tous les orifices. Dès lors, il devient malaisé de présenter pour un usage commun un siège à la turque pour l'exonération si vous n'éduquez pas vos patients, car c'est toujours à côté du trou qu'ils iront s'installer et ainsi tous les entours sont souillés.

Que de complications aussi surviennent quand le sujet s'avise d'utiliser des carottes de maïs, des bouts de vêtements en lieu et place de papier hygiénique, dont il ignore l'usage. Le mauvais fonctionnement des installations hygiéniques devient une préoccupation constante pour celui qui dirige un laboratoire dans ces régions.

Recueillir les échantillons au laboratoire même représente cepen-

dant la meilleure méthode. Quant aux échantillons provenant des hôpitaux, ils étaient recueillis dans des pots en verre, stérilisés au préalable ou dans des cartons paraffinés et scrupuleusement étiquetés. Car les substitutions doivent constituer un souci continu pour celui qui a la responsabilité des examens.

Dès lors, nous pouvons passer à l'examen proprement dit. On prélèvera avec soin des glaires muco-sanguinolentes que l'on émulsionne dans l'eau physiologique et on y recherche les formes végétatives à pseudopodes explosifs et que la présence des globules rouges caractérise.

Dans les dernières années, nos microscopes étaient garnis d'une plaque chauffante comme en préconisent les laboratoires américains et qui, en maintenant une température voisine de 37° , favorisait grandement les déterminations. Pour se faire une opinion, au simple examen direct, il faut, en effet, travailler dans les meilleures conditions possibles et que l'amibe pousse ses pseudopodes de la manière qui les caractérise. Nos Africains, accoutumés à ces recherches, savaient qu'en chauffant la plaque du microscope avec un tampon imbibé d'alcool, ils obtenaient de bons résultats. Dans certains cas difficiles où il faut trancher, on peut encore faire l'examen dans une chambre étuve à $+ 37^{\circ}$ C, mais, au reste, une température adéquate est indispensable à un bon examen. Quand cela était possible, nous chargions plusieurs infirmiers d'étudier le même échantillon. Car, on ne peut négliger de poursuivre l'examen, si une première préparation ne permet pas de déceler de parasite. Nous avons toujours recommandé des examens répétés pendant toute une semaine, si on suspecte l'amibiase chez un sujet et que rien n'a été décelé dès les premiers examens.

Le plus grand écueil que l'on rencontre en Afrique Centrale est cependant représenté par la dysenterie bacillaire. Non pas, sans doute, pour le chercheur expérimenté, mais pour celui qui n'a pas compris le mouvement si caractéristique de l'ectoplasme d'une amibe.

Si nous étudions les rapports annuels de la direction générale des services médicaux du Congo Belge pendant ces trente dernières années et si nous comparons la progression croissante des cas de dysenterie amibienne qui vont certes en augmentant, avec le nombre des consultations, nous constatons que de 1931 à 1958 le nombre des cas passent de 6.370 à 33.858 et les décès de 195 à 347. Ces mêmes sources nous indiquent que le nombre des cas d'amibiase est presque aussi important dans une province de l'Ouest que dans une province de l'Est. En 1958, pour 10.001 cas à l'Équateur, il y a 8.539 cas au Kivu. Si nous reprenons le nombre de cas de dysenterie bacillaire

pour cette même année, nous constatons que pour 639 cas à l'Équateur, il y en a 1.749 au Kivu et, pour tout le Congo 4.995 cas de dysenterie bacillaire pour 33.858 cas de dysenterie amibienne.

TABLEAU I

Résultats d'après les rapports annuels.

Indigènes :

Années	Dysenterie amibienne		Dysenterie bacillaire	
	Cas	Décès	Cas	Décès
1931	6.370	195	9.232	2.959
1932	2.842	116	6.156	1.301
1933	2.810	93	791	194
1934	2.581	86	3.109	535
1935	3.311	108	707	73
1936	3.874	112	1.068	161
1937	3.944	99	659	105
1938	4.111	101	499	32
1939	3.879	76	694	61
1940	4.235	67	66	10
1941	8.637	204	599	177
1942	6.381	234	68	7
1943	9.655	235	482	7
1944	12.022	157	2.269	555
1945	12.815	176	215	24
1946	12.241	194	1.106	110
1947	13.012	128	973	41
1948	10.822	94	1.004	42
1949	8.611	87	1.408	50
1950	8.554	99	1.571	76
1951	9.763	150	1.722	50
1952	11.534	91	2.394	74
1953	28.457	256	6.767	213
1954	32.907	285	6.110	146
1955	31.362	243	6.822	119
1956	34.014	307	4.910	130
1957	27.432	269	5.596	134
1958	33.858	347	4.995	124

Cette différence est d'ailleurs assez constante de 1953 à 1958 ainsi que l'on peut s'en rendre compte d'après les chiffres que nous rapportons.

A ces chiffres qui reflètent les observations effectuées dans les hôpitaux et dans les dispensaires de l'ensemble du pays, il faut opposer les observations réalisées dans les laboratoires où diverses techniques ont pu être utilisées.

TABLEAU II

Résultats de laboratoire.

Laboratoire	Année	Nombre d'examens	<i>Entamoeba histolytica</i>	o/o	Dysenterie bacillaire	o/o
Coquilhatville.	1938	10.000	2.156	21,56		
	1940	4.180	734	17		
	1941	6.063	1.800	29	7	0,38
Bukavu	1953	7.979	137	1,7	1.567	19,5
	1954	15.600	140	0,9	1.877	12

Ces résultats nous montrent qu'effectivement l'amibe dysentérique est répandue à l'Équateur. A Coquilhatville, en 1938, 21,56 o/o de la population indigène sont porteurs de formes végétatives ou de kystes d'*E. histolytica*. Ces proportions sont établies sur 10.000 habitants. En 1940 et en 1941, nous obtenons respectivement sur 4.180 et 6.083 examens 17 et 29 o/o de résultats positifs. Et nous isolons seulement 7 fois des *Shigella*.

A Bukavu, en 1953, pour 7.979 examens, nous trouvons 137 fois des amibes *E. histolytica*, soit 1,7 o/o et en 1954, sur 15.600 examens, 140 fois des amibes *E. histolytica*, soit 0,9 o/o contre 19,5 o/o et 12 o/o de selles dysentériques.

De 1952 à 1956, nous avons examiné au laboratoire de Bukavu 5.006 échantillons suspects de dysenterie bacillaire dont 1.472 sont positifs avec isolement de souche. Pour la même période, les renseignements officiels rapportent pour tout le Kivu, et non pas seulement pour la région limitrophe de Bukavu, 6.523 cas seulement de dysenterie bacillaire contre 32.060 cas de dysenterie amibienne.

Le nombre de cas de dysenterie bacillaire sera donc toujours inférieur au nombre de cas de dysenterie amibienne, alors qu'en réalité, d'après les résultats de laboratoire, ils sont bien plus nombreux dans la province du Kivu. La même constatation a été faite par R. J. BAYLET à Dakar, qui montre la prééminence de la dysenterie bacillaire sur l'amibienne. Alors que les bulletins mensuels sanitaires rapportent en janvier 1958, pour l'ensemble du Sénégal, 124 cas de dysenteries bacillaires pour 4.426 cas d'amibiase. L'auteur examine 1.441 échantillons et trouve 246 fois des *Shigella* soit 17,15 o/o et 19 fois des amibes dysentériques soit 1,3 o/o. Les *Shigella* sont rencontrés dix fois plus souvent que l'amibe pathogène dans la pathologie de Dakar.

Comment concevoir cette discordance entre la réalité et l'aspect donné à ces endémies tel qu'il ressort des rapports officiels ?

Il y a avant tout les erreurs de diagnostic. En effet, déceler l'amibiase n'est point travail simple, et comme l'ont si bien montré les études de KUENEN et de SWELLENGREBEL, de REICHENOW et de WESTPHAL, il ne peut s'agir de dysenterie amibienne que si les selles du malade contiennent des trophozoïtes d'*Entamoeba histolytica* sous la forme *histolytica*.

Trop de médecins se contentent d'une cellule amibienne quelconque pour poser un diagnostic de dysenterie amibienne et lui attribuer ainsi un rôle, que ne possèdent que les éléments typiques.

Par ailleurs, lors des épidémies de dysenterie bacillaire, on prélève une série d'échantillons, mais on n'isole pas le germe dans chaque cas, de sorte que fort souvent on ne fait figurer sur les bulletins officiels que le nombre d'échantillons trouvés positifs au laboratoire et on néglige le reste, ce qui se reflète dans les rapports officiels.

Bien qu'à diverses reprises au Kasaï, au Mayumbe, à l'Équateur, au Katanga, il y ait eu des épidémies graves de dysenterie bacillaire de 1931 à 1935, on n'a plus guère signalé celles-ci depuis. Et c'est surtout l'amibiase qui a été mise en évidence dans ces régions, alors que la dysenterie bacillaire a été reconnue dans la Province Orientale, le Kivu et le Ruanda-Urundi.

Il est certain aussi que depuis une vingtaine d'années les techniques d'isolement des germes dysentériques se sont perfectionnées. Divers milieux plus favorables à leur développement, la mise à la disposition des chercheurs de sérums spécifiques et la rapidité des transports ont facilité l'identification de ces germes.

Aussi le complément indispensable de la détermination de l'agent étiologique de la dysenterie doit-il être la coproculture. C'est une conviction que l'on acquiert lorsqu'on possède une longue pratique des laboratoires en Afrique. La clinique comme l'épidémiologie devraient permettre de rectifier le diagnostic, mais l'expérience veut que fort souvent il n'en soit pas ainsi.

Il faut se représenter aussi le travail absorbant et la vie que mène un médecin qui a toutes les charges dans des territoires surpeuplés et où l'hygiène entière est à organiser.

Pour notre part, nous avons été appelé ainsi dans des régions où malgré l'émétine, tous les malades succombaient à l'amibiase, où la famille du médecin était entreprise et où le bacille de Flexner était seul le responsable non reconnu de l'hécatombe en marche. Mais c'est que parfois l'amibe est bel et bien présente, pré-existante et ravivée par des germes pathogènes qui sont la vraie cause du mal. Cet aspect du rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique a bien été mis en lumière par R. DESCHIENS.

Notre collègue A. FAIN a rapporté en 1953 divers cas observés à Blukwa et à Astrida, où il a pu mettre en évidence chez le même sujet

les deux agents étiologiques des dysenteries amibiennes et bacillaire. Nous les avons également rencontrés, mais il suffit alors de traiter les germes de la dysenterie bacillaire, si sensibles aux sulfamidés pour avoir raison de la double infection.

Nous voulons préciser cet aspect des dysenteries, car il est de grande valeur dans les cas difficiles et tout spécialement dans les régions où les deux affections existent.

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur le diagnostic différentiel entre ces deux maladies. BERCOVITZ a notamment précisé que dans les dysenteries amibiennes les globules rouges sont agglomérés, que les leucocytes sont souvent altérés, que les macrophages sont petits et rares, que les éosinophiles sont nombreux, accompagnés de cristaux de CHARCOT-LEYDEN, qui en dérivent d'après L. BRUMPT et Ho THI SANG et qu'il y a présence de nombreux germes mobiles.

Dans la dysenterie bacillaire, les selles sont caractérisées par la présence de nombreux globules rouges, dispersés dans le champ microscopique, sans tendance à l'agglutination. Il y a de très nombreux globules blancs ; de grandes cellules macrophages contiennent des globules rouges ou des leucocytes, les éosinophiles sont rares, il y a peu de bactéries, et les cristaux de CHARCOT-LEYDEN sont absents.

Il n'en reste pas moins, que le diagnostic différentiel exige la mise en évidence d'*Entamoeba histolytica* ou l'isolement et l'identification du bacille dysentérique, si l'on veut acquérir une certitude.

Il faut donc recourir à l'examen de préparations colorées. Il y a la coloration classique à l'hématoxyline, il y a les méthodes de GOLDMAN et de BROOKE à l'alcool polyvinyle, suivies de la coloration rapide au trichrome de Wheatley. C'est ce que l'on réalise dans les laboratoires, mais il ne faut pas trop s'illusionner sur la facilité de ces techniques, qui demandent une préparation et qui malgré tout restent d'application difficile. Elles ne seront jamais employées par la grande masse, par les dispensaires et les hôpitaux où se fait la majorité des examens. Cependant les techniques à l'alcool polyvinyle nous apportent un moyen de contrôler à distance les épidémies non authentifiées et devraient être exigées chaque fois qu'une menace grave sévit dans une région.

Notons encore qu'avant d'entreprendre tout examen, il convient d'apprécier et de noter l'aspect des selles, solides, molles ou pâteuses, liquides ou sanglantes. Et ce sera, surtout, dans ces deux dernières hypothèses, qu'il conviendra de prescrire la coproculture, mais il adviendra d'isoler des bacilles dysentériques voire des *Salmonella* dans des selles pâteuses.

Comment envisager la recherche dans les formes chroniques ou dans les formes où il y a succession d'épisodes aigus et de repos ?

Si l'examen est sollicité après un incident aigu, faut-il provoquer une débâcle et risquer de réactiver le processus ?

Pour notre part et en conformité de vue avec notre ami ROBERT DESCHENS, nous préférons examiner les selles ainsi qu'elles sont fournies. Il est bien inutile de les diluer davantage, sous l'effet de purgatif salin. Pendant toute une période, nous avons examiné à Coquilhatville des selles, que l'on pourrait qualifier de diluviennes, obtenues à la suite d'injections intraveineuses d'oxycyanure administré par un collègue qui était pénétré de la valeur de procédés plus que drastiques, mais inutiles et dangereux à notre avis. Mieux vaut répéter les examens que de poursuivre ainsi le parasite et accentuer les désordres de l'intestin.

Il reste les prélèvements sous rectoscope qui sont fort utiles dans les cas difficiles. L'examen du sigmoïde apportera, en outre des renseignements des plus précieux.

Nous avons pris d'ailleurs dès 1937 l'habitude et avec d'excellents résultats, de recourir à l'écouvillonnage lorsque le patient était récalcitrant, lors des enquêtes étendues ou pour contrôler la pathologie des entrants dans la prison.

Il nous faut encore considérer les autres aspects de l'amibiase ; l'amibiase asymptomatique, la période prékystique et la période des kystes. Ici encore, retenons les examens directs, patients et bien menés. Avec des techniciens bien entraînés et appliqués, on posera certainement beaucoup de diagnostics corrects et dans les cas douteux la culture et la coloration apporteront la solution. Dans l'amibe, tous les caractères sont dans le noyau et c'est son aspect si caractéristique qui permettra de décider. Quant aux kystes, les méthodes au lugol et l'emploi de l'immersion permettent de trancher à coup sûr. Les méthodes d'enrichissement étaient employées systématiquement lorsqu'on ne parvenait pas à déceler les formes de résistance.

Parmi les amibes non pathogènes, l'amibe *Coli* est la plus fréquente, mais il n'est pas rare de retrouver les *Dientamoeba*, si vives dans leurs allures, ou les *Endolimax* et les *Pseudolimax*, mais ceci encore exige un examen minutieux et le plus souvent la coloration.

Dans l'Est du Congo, à Astrida comme à Bukavu, nous complétons l'examen direct et la coproculture par une coloration au May-Grünwald-Giemsa ou à la fuchsine diluée, des frottis confectionnés à partir des selles. C'est qu'il y a encore dans ces régions des cas, qui relèvent des *Borrelia* de l'intestin et qui se colorent parfaitement au Giemsa ou à la fuchsine diluée. Et lorsqu'il s'agit de cas chroniques où le diagnostic d'amibiase a été posé imparfaitement, ainsi que celui de dysenterie bacillaire et où tous les traitements ont échoué, on ne peut négliger d'envoyer le patient au radiologue qui découvrira un cancer du rectum. Que de fois, ce fut le diagnostic à retenir dans

les cas difficiles que l'on envoyait dans les centres. Et là encore l'examen systématique des frottis de selles au Giemsa avait sa valeur.

Je voudrais encore ajouter quelques considérations sur l'organisation de la lutte contre l'amibiase qui requiert l'examen systématique des eaux de boisson dans les pays sous-développés. Bien que dans de nombreuses cités, la distribution d'eau potable ait été instaurée, les traitements que subissent ces eaux ne sont pas toujours parfaits et l'eau que l'on vous présente est rouge ou dégage de fortes odeurs de chlore. Aussi y avait-on pris l'habitude de recourir aux filtres qui, dans les régions surinfectées constituent un danger véritable. Il faut comprendre la mentalité de l'individu simple, préposé à leur entretien et qui craintif et rusé a tôt fait d'ajouter de l'eau brute dans le réservoir, mais qui, ce faisant, colle ses mains souillées sur la bougie filtrante et prépare ainsi peu à peu avec les matières organiques qu'il introduit et les germes de l'eau qu'il apporte, un excellent milieu où l'on retrouvera facilement des amibes enkystées, que l'on décelera par culture sur milieu à l'œuf ou au sérum. C'est ainsi que j'ai pu montrer que les eaux filtrées sur les bateaux du fleuve, dans les hôtels, dans les hôpitaux, renfermaient des kystes à quatre noyaux à côté d'innombrables bacilles *coli* ou pyocyaniques.

L'abcès amibien et l'hépatite amibienne.

Pour l'homme de laboratoire la recherche directe des amibes végétatives dans le pus d'un abcès amibien, n'offre quasiment pas de difficulté, mais le pus brun chocolat de cet abcès ne les renferme pas nécessairement et avant d'aboutir à l'abcès amibien il y a toutes les étapes.

Aussi les auteurs ont préconisé de recourir à la déviation du complément. Étant donné la difficulté d'obtenir des cultures pures et vu les interférences des constituants des milieux de culture, la réaction n'est guère spécifique.

Les préparations d'amibes lavées et ultrasonnées que nous ont proposées H. J. HEINZ et ses collaborateurs sont peut-être utiles, mais nous n'en avons pas l'expérience.

Récemment parmi d'autres chercheurs, un excellent clinicien P. BEHEYD et ses collaborateurs à Léopoldville nous ont présenté toute une série de tests qui permettent de poser un diagnostic biologique de l'amibiase hépatique aiguë.

Les éléments principaux du syndrome biologique dans l'amibiase hépatique aiguë sont une accélération de la vitesse de sédimentation des hématies, une rétention marquée de la bromsulphaléine, la diminution du taux de prothrombine, l'abaissement du taux de la choli-

nestérase plasmatique et du fer sérique, une bande de thermo-coagulation selon WELTMANN, raccourcie, un titre élevé des séromucoïdes associé à une hyperglobulémie alpha 1 et alpha 2.

Ces mêmes auteurs tendent à montrer l'importance et la fréquence de l'amibiase hépatique non suppurée à côté de l'abcès amibien déclaré.

La ponction exploratrice reste cependant indispensable pour apporter la preuve indiscutable. Un essai de traitement anti-amibien confirmera l'étiologie amibienne de l'atteinte hépatique.

Quant à l'abcès amibien, chez des sujets qui ont fait à une époque de leur vie des incidents aigus d'amibiase, il semble qu'au Congo, il soit actuellement peu répandu. Et si, dans certaines régions, on observe quelques cas, cet aspect de l'amibiase ne se représente pas de manière constante. Et il y aura des époques où l'abcès du foie est diagnostiqué et des époques où on en signale peu, tout comme si certaines variétés d'amibes possédaient davantage la faculté de les provoquer.

Dans son « Essai de classification des manifestations cliniques de l'amibiase en fonction de l'origine de la contamination », JEAN SCHNEIDER rapporte que parmi les sujets en provenance de l'Afrique Tropicale, sur 324 malades, il y a 16 cas d'hépatite amibienne.

Les rapports médicaux du Congo signalent 494 cas d'abcès du foie pour 14.366 cas d'amibiase traités en 1958, parmi 13.540.182 habitants. Et P. BEHEYD qui a recherché des cas de l'espèce à Léopoldville parmi une population de près de 400.000 habitants en cinq ans, n'a pu traiter que 75 cas d'abcès du foie et 104 cas d'amibiase hépatique aiguë.

En conclusion, le diagnostic de l'amibiase peut parfaitement être mené par des moyens simples, s'il est effectué dès l'émission des selles, par des équipes bien entraînées et bien surveillées. Les techniques modernes de fixation et de coloration sont à retenir. Dans l'Est du Congo et au Ruanda-Urundi, là où la dysenterie bacillaire prédomine, avant de poser un diagnostic de certitude, il est indispensable de recourir à la coproculture, l'examen direct ne suffit pas.

SUMMARY

The diagnostic of amebiasis in Congo can be carried out by simple methods. It is only necessary to have well trained and well supervised teams. In the Congo and Ruanda Urundi territories there is a marked difference between West and East. Under the Equator, the bacillary dysentery is predominant in Kivu and Ruanda Urundi. In

cases of sanguinolent stools and during epidemics, the direct examination should be completed by a coproculture. In Eastern Congo, the bacillary dysentery is markedly predominant.

*Institut de Médecine Tropicale
Prince Léopold. Anvers.
Département de Protozoologie.*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BAYLET (R. J.). — Importance des Shigelloses en pathologie dakaroise. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1959, 52, 305.
- BEHEYD (P.), CHARLES (P.) et ROBERTO (S.). — Le diagnostic biologique de l'amibiase hépatique aiguë. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1961, 41, 93.
- BERCOVITZ (Z.). — Studies in the cellular exudates of the bowel discharges. II. The differential diagnosis of amebiasis. Types of cells found in bowel discharges of patients with bowel complaints. *Am. J. Dig. Dis.*, 1940, 7, 93.
- BROOKE (M. M.) et GOLDMAN (M.). — Polyvinyl alcohol-fixative as a preservative and adhesive for protozoa in dysenteric stools and other liquid materials. *J. Lab. Clin. Med.*, 1949, 34, 1554.
- BRUMPT (L. C.) et SANG HO THI. — Les rapports entre l'éosinophilie sanguine et les cristaux de CHARCOT-LEYDEN dans les selles. *Le Sang*, 1957, 28, 479.
- DESCHIENS (R.). — Le rôle de la flore bactérienne associée à l'amibe dysentérique dans l'amibiase. *Ann. Institut Pasteur*, 1937, 61, 5.
- FAIN (A.). — Sur l'association des organismes pathogènes dans les dysenteries chez l'homme au Congo Belge. Fréquence de l'association « amibes-bacilles dysentériques ». *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1953, 33, 617.
- GOLDMAN (M.). — Use of polyvinyl alcohol to preserve fecal smears for subsequent staining. *Science*, 1947, 106, 42.
- HEINZ (H. J.), BRAUNS (W.) et MACNAB (G. M.). — A new antigen for the amoebic complement fixation test. *South Afr. J. Med. Sci.*, 1956, 21, 9.
- JADIN (J.) et DELPERDANGE (G.). — Contribution à l'étude de l'helminthiase et de la parasitologie de l'Équateur. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1939, 19, 547.
- JADIN (J.) et RESSELER (J.). — La dysenterie bacillaire au Ruanda-Urundi et au Kivu. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1957, 37, 347.
- KUENEN (W. A.) et SWELLENGREBEL (N. H.). — Die Entamöben des Menschen und ihre praktische Bedeutung. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.*, 1913, 71, 378.
- REICHENOW (E.). — Die Biologie der *Entamoeba histolytica* als Grundlage für die Pathogenese. *Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 1937, 41, 257.
- SCHNEIDER (J.). — Essai de classification des manifestations cliniques de l'amibiase en fonction de l'origine de la contamination chez 2.111 malades observés à Paris de 1948 à 1960. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, 53, 671.

WESTPHAL (A.). — Betrachtungen und experimentelle Untersuchungen zur Virulenz der *E. histolytica* beim Menschen. *Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 1937, 41, 262.

WHEATLEY (W. B.). — A rapid staining procedure for intestinalis amœbæ and flagellates. *Am. J. Clin. Path.*, 1951, 21, 990.

LE DIAGNOSTIC DE L'AMIBIASE INTESTINALE AU LABORATOIRE

Par ROBERT DESCHIENS et LOUIS LAMY

Si le *diagnostic de probabilité* de l'amibiose intestinale s'édifie sur des signes cliniques, le *diagnostic de certitude* de cette infestation se fonde sur la constatation dans les selles, ou dans les produits pathologiques prélevés au rectoscope, au niveau d'ulcérations ou de lésions spécifiques, de formes végétatives ou de kystes de l'amibe dysentérique, *Entamoeba histolytica*.

Sauf urgence, ou nécessité de pratique médicale, l'éloignement du médecin ou du malade, par exemple, d'un laboratoire de biologie médicale, ou d'un poste hospitalier ou sanitaire équipé en microscopie appropriée, le traitement d'un amibien probable (diagnostic clinique) ne doit être entrepris qu'après le contrôle d'un laboratoire qualifié (diagnostic de certitude). Commencer le traitement d'un malade par une médication spécifique puis demander au laboratoire un diagnostic parasitologique d'amibiose n'est pas une attitude pertinente, car le traitement anti-amibien a, généralement, pour effet de faire disparaître, ou de raréfier, dans les déjections, les éléments parasitaires et de rendre, ainsi, pratiquement impossible, l'identification parasitologique de la maladie.

Le bénéfice obtenu par un traitement engagé dans de telles conditions n'est que relatif et tout provisoire, le malade n'étant alors que blanchi et non guéri, et le problème du diagnostic de certitude étant reporté dans un cadre de conditions plus difficiles.

Nous ajouterons que le traitement d'une amibiose intestinale, identifiée avec certitude, est de très longue durée et réclame, généralement un an à deux ans et qu'on ne saurait s'engager dans une thérapeutique de si long cours et d'un tel coût sans un diagnostic de certitude.

L'avenir et la guérison du malade amibien dépendant, pour large partie, de l'examen des selles fait au laboratoire, on comprendra que cet examen doit être exécuté avec la plus grande rigueur, la plus grande conscience et la plus grande pertinence d'interprétation.

Nous examinerons, ici, quelles sont les étapes successives préparatoires à ce diagnostic et quels sont les éléments de base de celui-ci.

Les étapes successives du diagnostic de l'amibiase au laboratoire sont : —

1° Les caractères coprologiques du prélèvement, la préparation éventuelle du malade, la récolte, le transport.

2° La préparation de l'échantillon à examiner et les techniques appropriées (eau physiologique, liquide de lugol, hématoxyline ferrique, concentration des échantillons en éléments parasitaires, examens spéciaux : examen prolongé, cultures, antibiogrammes).

3° La mise en évidence des amibes : il s'agit, en somme, de savoir si tels éléments repérés sont bien des amibes ou des kystes amibiens.

4° Le diagnostic différentiel spécifique dans le cadre duquel il s'agit de déterminer si l'amibe en cause est l'amibe dysentérique.

*
* *

Nous n'examinerons pas dans le détail chacun des postes particuliers énumérés ci-dessus, le lecteur étant supposé connaître les techniques courantes des laboratoires de biologie médicale, mais nous nous attacherons à préciser ce qui est fondamental et essentiellement pratique dans ces limites.

*1° Prélèvement. Caractères coprologiques.
Préparation du malade. Transport.*

Les selles seront recueillies dans un récipient propre, stérilisé de préférence ; elles ne devront pas être additionnées de substances antiseptiques ni être mélangées d'urines ; l'examen doit être pratiqué le plus tôt possible après leur émission, en pratique avant la quatrième heure.

La recherche des formes végétatives d'amibes implique l'examen de selles fraîches, c'est-à-dire telles qu'elles sont à leur émission ; on convoquera, dans ce but, les malades au laboratoire. Quand le déplacement du malade est difficile ou impossible à obtenir, on peut faire transporter les selles dans des récipients bien fermés, de manière à éviter leur dessiccation et leur exposition prolongée à l'air (anaérobiose de l'amibe) ; l'examen sera fait le plus tôt possible après la récolte, et, en tout cas, avant la quatrième heure.

La recherche des kystes, comme celle des formes végétatives, doit être pratiquée sur des échantillons non altérés.

Les caractères coprologiques du prélèvement conditionnent, dans une grande mesure, l'examen. Il sera pratiqué dans de bonnes conditions et, notamment, sur des selles récemment émises, comme l'ont fait

ressortir, en particulier, WALKER, WENYON, CRAIG, RAVAUT, MATHIS, DOPTER, DOBELL, CHATTON, DESCHIENS.

a) Dans les *selles dysentériques*, muco-sanglantes, se résumant, parfois, à une sorte de « crachat rectal » constitué de mucus, de sang et d'éléments cellulaires mêlés ou non à des masses fécaloïdes, on trouvera, éventuellement, les formes végétatives *histolytica* hématophages associées à des trophozoïtes sans hématies et, aussi, parfois, à des formes végétatives du type *minuta* ; on ne trouvera pour ainsi dire jamais de kystes d'amibes.

b) Dans les *selles diarrhéiques*, à côté d'éléments fécaloïdes tra-
duisant soit des fermentations hydrocarbonées, soit des putréfactions ammoniacales, se trouvent des quantités plus ou moins importantes de mucus diffus ou organisé. Dans les parties muqueuses de ces selles, il est possible de mettre en évidence des trophozoïtes, surtout de la forme *minuta* ; exceptionnellement, on pourra rencontrer des formes hématophages. Dans ce type fécal, les kystes sont, en général, très rares et, de toute façon, dilués dans l'ensemble de la masse ; les phénomènes colitiques inflammatoires sont, en effet, beaucoup plus favorables à la multiplication des trophozoïtes qu'à leur enkystement.

Dans le cadre des considérations relatives au peuplement en amibes dans les selles diarrhéiques, il convient de souligner que la pratique assez courante qui consiste à prescrire une purgation ou une « réactivation » avant tout examen coprologique dans le but d'enrichir les selles en amibes, non seulement ne se justifie pas mais augmente, au contraire, les difficultés du diagnostic pour le biologiste.

En effet, s'il s'agit bien d'un processus capable de provoquer une nouvelle reprise de la multiplication des amibes, à la faveur du phénomène d'irritation de la muqueuse intestinale, par conséquent d'avoir des chances supplémentaires de trouver des trophozoïtes, le bénéfice est, d'autre part, perdu du fait de la dilution de la masse fécale ; en outre, dans ces conditions, les chances de trouver des kystes seront encore plus réduites car on va à l'encontre de l'enkystement. Cette pratique, enfin, est de nature à gêner l'appréciation des caractères proprement dits de la selle et, en particulier, de l'état de digestion intestinale des glucides, lipides et protides.

Dans la *recherche des formes végétatives* de l'amibe dysentérique dans les selles dysentériques ou diarrhéiques, les conditions de prélèvement de récolte et de transport, doivent, comme nous l'avons dit, tenir compte de la nécessité de pratiquer l'examen dans un court délai après l'émission, en convoquant les malades au laboratoire, ou bien en faisant acheminer les selles dans le moindre délai après l'émission, dans des équipements appropriés. Si les selles devaient être conservées un certain temps avant l'examen, ce qui dans une

certaine mesure, serait une faute, il ne faudrait pas les porter à l'étuve sous prétexte d'en éviter le refroidissement, il faudrait, au contraire, les laisser à la température du laboratoire ou, même, les mettre dans un endroit frais, les bactéries intestinales seront alors dans de moins bonnes conditions de multiplication et les phénomènes de fermentations, de putréfactions et de dégradations seront arrêtés, ce qui évitera, en même temps, la destruction des trophozoïtes. Beaucoup plus que la relativement basse température, la dessiccation et l'aérobiose sont à craindre.

Si ces conditions de temps et de climat n'étaient pas respectées, on s'exposerait à ce que les amibes dégénèrent, perdent leur motilité et leurs caractères cytologiques spécifiques.

Les kystes de l'amibe dysentérique peuvent être observés exceptionnellement dans une selle paradysentérique, éventuellement, mais assez rarement, dans les selles diarrhéiques pâteuses, ou molles, de fermentations hydrocarbonées, mais ce sont surtout dans les selles fécales de consistance subnormale ou normale que se présenteront ces éléments accompagnés, parfois, de formes végétatives *minuta* qui sont les formes prékystiques.

Dans la pratique, le diagnostic de l'amibiase se fait, souvent, dans les régions tempérées, par la constatation de kystes. On comprend, ainsi, pourquoi il est logique et extrêmement avantageux de rechercher avec soin ces kystes qui, par leurs caractères très spécifiques, constituent les vrais éléments d'un diagnostic certain et rapide.

D'autre part, les kystes étant très résistants — ils sont capables de résister aux conditions extérieures et d'assurer la propagation de l'espèce et de la maladie — se conservent longtemps dans les selles (théoriquement 8 à 15 jours) et accentuent leurs caractères après leur émission, formant d'excellents éléments de diagnostic pratique de l'amibiase au laboratoire.

La récolte des selles, en ce qui concerne les kystes, ne nécessite pas de précautions particulières, cependant les selles prélevées devront être examinées précocement, leur conservation étant assurée à la température du laboratoire.

Un examen plus tardif permet encore de retrouver et d'identifier, éventuellement, les kystes, mais le « cadavre » de la selle subit des phénomènes de putréfaction ammoniacale et une modification de la flore bactérienne et mycologique qui la composent, pour partie, et devient rapidement méconnaissable de ce fait ; en outre, les spores atmosphériques de champignons qui se sont déposés sur la selle se développent, un feutrage mycélien apparaît et on se trouve en présence d'éléments nouveaux qui devront être confrontés avec les kystes et qui, parfois, peuvent être confondus avec eux ; il faut donc, en conclusion, procéder aux examens coprologiques, pour faire la

recherche des parasites, le plus tôt possible après l'émission.

Les conditions d'émission des kystes dans les selles ne sont pas régulières ; elles sont liées à la biologie de l'amibe et à l'évolution de la maladie. Pendant certaines périodes, l'infestation est coprologiquement inapparente ; ces périodes ont été désignées sous le nom de périodes ou phases négatives (MATHIS, CARTER, 1918). La durée de ces phases peut atteindre cinq jours pour les kystes d'amibes dysentériques. Cette notion montre qu'il convient de pratiquer plusieurs examens de selles avant de conclure à un examen négatif certain. On procédera de la façon suivante : le malade, ou, s'il est hospitalisé, la personne chargée des soins prélèvera tous les jours, pendant 6 jours consécutifs, une fraction grosse comme une noisette de selle qui sera placée dans un récipient à large ouverture (flacon pot-banc) contenant un liquide composé de formol du commerce dilué à 10 0/0 (9 parties) et de glycérine (1 partie). L'examen de l'ensemble (6 échantillons) rassemblé dans le flacon pot-banc est pratiqué au laboratoire le 6^e jour ; les kystes et même les trophozoïtes ne subissent du fait de cette conservation aucune altération et peuvent être identifiés. Dans les conditions sous revue (6 examens consécutifs), on peut pratiquement affirmer qu'un sujet est ou n'est pas infesté par l'amibe dysentérique. Nous pensons qu'il ne faut pas exagérer le nombre des examens et qu'il ne faut pas prétendre, comme le font certains auteurs, qu'une série de 10 ou 12 examens négatifs n'autorise à conclure qu'à l'absence probable d'amibes. Pourquoi 12 examens ? Si l'on pousse le raisonnement, on peut dire que l'attitude dubitative peut encore être adoptée après 100 examens négatifs, par exemple.

En résumé, on voit que les conditions de prélèvement, de récolte, de transport des selles, aux fins de diagnostic parasitologique de l'amibiase, au laboratoire, demandent du soin et de la méthode mais ne représentent pas de difficultés et de risques particuliers.

2° Préparation des échantillons à examiner et technique d'examen.

Au laboratoire, dans la majorité des cas, deux préparations classiques, l'une dans l'eau physiologique, l'autre dans le lugol fort (lugol quadruple) à 1 pour 50 (iode métalloïdique 1 g., iodure de potassium 2 g., eau distillée 50 g.) ou à 1 0/0 (lugol double), permettront de mettre en évidence les parasites et souvent, même, de faire le diagnostic parasitologique.

Pour éviter de laisser passer des éléments parasitaires qui seraient très rares dans l'échantillon à examiner, on pourra faire un « enrichissement », ou concentration, des échantillons.

La meilleure technique en pratique est celle de TELEMANN-RIVAS à l'acide acétique et à l'éther qui permet, d'ailleurs, en une fois, de concentrer aussi bien les kystes de protozoaires que les œufs d'helminthes.

L'utilisation d'un micromètre oculaire, calibré au microscope, utilisé et permettant de mesurer le diamètre des amibes, important élément de diagnostic différentiel, est recommandable ; à défaut de micromètre oculaire, on peut utiliser une échelle de grandeur, l'hématie humaine (7 μ) par exemple, qui, ajoutée aux préparations, constitue un terme de comparaison.

Lorsqu'on rencontre des difficultés pour caractériser cytologiquement une amibe, on pourra avoir recours à la coloration à l'hématoxyline ferrique (méthode lente de HEIDENHAIN de préférence, ou méthode rapide de MALLORY). Toutefois, il faut bien savoir qu'une telle coloration indépendamment des difficultés de sa bonne réalisation technique et du temps qu'elle demande — temps qu'un laboratoire fonctionnant à grand rendement ne peut toujours consacrer — exige, avant tout, un bon point de départ, c'est-à-dire un échantillon relativement riche en parasites.

Dans certains cas, il peut être utile de faire une observation prolongée des formes végétatives d'amibes dysentériques dans les selles. Il convient, alors, d'opérer dans des conditions telles que la température de la préparation entre lame et lamelle ou en goutte pendante se maintienne entre 32° et 37°. Si la température du laboratoire est située vers 30°, ce qui peut s'observer dans des régions chaudes ou tropicales, il n'y a pas de problème ; si la température est aux environs de 20° ou inférieure, on pourra utiliser les moyens ou le matériel suivants :

a) écarter, sous le microscope, le condensateur et approcher, avec précaution, de la face inférieure de la lame porte-objet, un canon de verre chauffé sur une flamme (lampe à alcool), à plusieurs reprises si cela est nécessaire ;

b) utiliser une étuve à microscope du type Foot ou une étuve à microscope du type Deschiens-Lamy.

D'une manière générale, un observateur suffisamment expérimenté peut identifier l'amibe dysentérique et ses kystes, sur une préparation à frais ou imprégnée par le lugol fort qui fait bien ressortir les caractères cytologiques essentiels des éléments parasitaires. S'il dispose, en outre, d'un micromètre oculaire permettant de déterminer les dimensions des éléments amibiens, il se trouve dans de bonnes conditions pour mener à bien un diagnostic.

Cultures. — D'un point de vue strictement diagnostique, la culture

de l'amibe dysentérique ne peut être considérée comme une technique usuelle pour un laboratoire général, cependant elle permet une multiplication des amibes à partir d'un prélèvement pauvre au départ et, bien conduite, elle peut donner, dans certains cas, une réponse d'autant plus appréciée qu'elle est inattendue. Les milieux de culture utilisés dans ce but sont nombreux mais le milieu diphasique du type Dobell, préparé à l'Institut Pasteur de Paris, tenu à la disposition des laboratoires, est recommandable. Il est composé d'une phase solide (sérum de cheval coagulé), d'une phase liquide (1 partie de sérum de cheval pour 8 parties de liquide de Ringer) et d'une substance figurée (2 cg. d'amidon de riz pour 5 ml. de phase liquide).

Examen de la selle par antibiogramme (méthode des disques). — Il est important, sur le plan de la virulence et, par conséquent, de la plus ou moins grande gravité de l'évolution clinique correspondant à la souche responsable, d'apprécier dans une certaine mesure quelle est la flore bactérienne associée à l'amibe dans les selles. On sait que, dans la pratique, une souche d'amibe dysentérique comprend l'amibe ayant sa virulence propre, d'une part, et, d'autre part, la flore bactérienne associée, complexe, qui dans son ensemble, offre, aussi, éventuellement, une virulence. La somme de ces deux facteurs pathogènes constitue la virulence de la souche.

L'appréciation de la sensibilité de la flore associée peut se faire par l'étude de son comportement vis-à-vis des antibiotiques suivant la méthode classique des disques.

L. LAMY et V. MOLINARI (1) (2) ont montré que différentes souches de flore bactérienne, associées à l'amibe dysentérique éprouvées par 12 antibiotiques, se montraient plus ou moins résistantes à ceux-ci et pouvaient être classées par rapport à eux.

Les antibiotiques paraissant devoir être retenus dans cette exploration sont : la framycétine, les tétracyclines, la néomycine, la streptomycine, le chloramphénicol. La streptomycine et le chloramphénicol ont, en général, une action marquée sur les flores.

On peut donc, dans une certaine mesure, sur la base d'un antibiogramme établi par des disques (*), situer la sensibilité de la flore bactérienne accompagnant une souche d'amibe et donner éventuellement, au médecin traitant une indication dans le sens de l'action thérapeutique, par antibiotiques à utiliser comme agent auxiliaire.

(*) Les disques peuvent être fournis par l'Institut Pasteur de Paris.

3° Discrimination des amibes et des autres éléments contenus dans les selles.

La connaissance des éléments microscopiques parasitaires : formes végétatives et kystes de Protozoaires, embryons et œufs d'Helminthes, éléments cellulaires provenant de l'hôte et débris microscopiques végétaux animaux ou minéraux d'origine alimentaire ne doit pas être négligée.

Le lecteur est supposé avoir des notions générales sur ces questions et nous n'en ferons pas une étude analytique complète. Nous rappellerons simplement qu'en dehors de l'amibe dysentérique, on peut trouver dans les selles des Rhizopodes des genres *Entamoeba* (*E. coli*), *Endolimax* (*E. nana*), *Pseudolimax* (*P. bütschlii*), *Dientamoeba* (*D. fragilis*), des Flagellés parasites appartenant au genre *Enteromonas* (*E. hominis*), *Embadomonas* (*E. intestinalis*), *Chilomastix* (*C. mesnili*), *Trichomonas* (*T. hominis*) et *Giardia* (*G. intestinalis*).

Les Infusoires ciliés sont représentés par les genres *Balantidium* (*B. coli*), *Nyctotherus* et *Chilodon* ; des oocystes de Coccidies des genres *Eimeria* et *Isospora* sont parfois observés.

Il faut, en outre, signaler un organisme microscopique : *Blastocystis hominis* devant probablement être rattaché aux champignons et susceptible d'être confondu avec des kystes d'amibes ; ces blastocystes sont très fréquents et sont un indice de colite.

Les éléments cellulaires, provenant de l'hôte, pouvant être rencontrés dans les selles, sont les leucocytes polynucléaires reconnaissables à leurs dimensions (12 à 15 μ), inférieures à celles des amibes, à leur faible motilité à 37°, à leur noyau polylobé et à leur cytoplasme granuleux ; les grands mononucléaires et les macrophages pouvant présenter des dimensions voisines de celles des formes végétatives d'amibes et pouvant exceptionnellement contenir des hématies, se distinguent des amibes par un noyau volumineux du type métazoaire ; les cellules épithéliales intestinales rondes, polymorphes ou polyédriques mesurant de 20 à 50 μ , éléments immobiles et plats offrent un petit noyau du type métazoaire. On peut, encore, observer des cristaux de Charcot-Leyden non rares dans l'amibiase (25 0/0 des cas), mais non spécifiques.

Les éléments microscopiques d'origine alimentaire sont supposés connus : ils sont décrits, en particulier dans la *Coprologie en pratique médicale* de DESCHIENS et CARVAILHO (Maloine, Édité.) et dans le petit précis de *Coprologie microscopique* de LANGERON et de RONDEAU DU NOYER (Masson et Cie, Édité.).

4° Diagnostic différentiel spécifique.

Nous donnons, dans le tableau ci-après, les caractères différentiels des amibes parasites de l'homme commodément assemblés. Ce tableau permettra l'identification de l'amibe dysentérique et de ses kystes.

*
* *

Épreuves complémentaires du diagnostic parasitologique. — L'inoculation aux animaux sensibles des produits pathologiques obtenus directement (mucus dysentérique), ou, à partir de l'ensemencement de cultures d'amibes, doit être citée mais, sur le plan du diagnostic pratique, cette méthode n'offre que peu d'intérêt car il s'agit de techniques difficiles, d'application de longue durée, donnant des réponses tardives (15 jours à 3 semaines) et nécessitant un matériel relativement compliqué pour un laboratoire de biologie médicale. L'animal de choix est le chat que l'on peut inoculer soit par la voie rectale, soit, mieux, par injection intestinale haute après laparotomie [H. MELENEY et W. FRYE (1932) (3); R. DESCHIENS et A. PROVOST (1937) (4)].

Le rat [méthodes de G. STEWART, de W. JONES (5) et de J. SCHNEIDER (6)] peut être utilisé mais son parasitisme habituel par une amibe voisine d'*E. histolytica* (*Entamoeba muris*) constitue une cause d'erreur à éliminer.

Le cobaye [SOHIER et PELOUX (1950) (7); PHILLIPS, WOLFE, REES, GORDON, WRIGHT et REYNIERS (1955) (8)], le lapin représentent, eux aussi, un bon matériel de contrôle (cause d'erreur : infestation spontanée du Cobaye par *E. caviae*).

Sur le plan des applications pratiques de l'immunologie au diagnostic de l'amibiase et dans le cadre de la réaction de fixation du complément, CRAIG (1928-1933) (9), en utilisant un antigène alcoolique préparé à partir de cultures d'amibes dysentériques, aurait obtenu, dans 167 cas d'amibiase intestinale, 157 réponses positives et, chez 841 individus apparemment non infestés, 18 réponses positives seulement; MAGATH et MELENEY, en 1940 (10), dans les mêmes conditions, notent seulement 30 cas de réactions positives chez 73 amibiens vérifiés coprologiquement, et, d'autre part, une réaction positive chez 17 sujets normaux; REES, BOZICEVICH, REARDON et JONES, en 1942 (11) relèvent, chez 20 amibiens contrôlés parasitologiquement, 11 réactions positives seulement et, chez 66 sujets indemnes, 6 réactions positives, avec un antigène provenant d'une culture pure mixte d'*E. histolytica*. Les résultats obtenus par de nombreux auteurs, en particulier : STONE (1935), YAMAMOTO (1936),

Caractères différentiels

	<i>E. dysenteriae</i> (1)		<i>E. coli</i>
	Type <i>histolytica</i>	Type <i>tetragena</i> ou <i>minuta</i>	
Taille.	20 à 40 μ .	15 à 25 μ .	15 à 40 μ .
Ectoplasme.	Bien distinct. Très réfringent.	Peu distinct de l'endoplasme.	Peu distinct. Peu réfringent.
Endoplasme.	Contient souvent des hématies.	Ne contient pas d'hématies.	Ne renferme pas d'hématies.
Pseudopodes.	Très mobiles. Formation rapide à 20-25°.	Peu mobiles.	Peu mobiles. Formation lente.
Motilité.	Très forte à 20-25°.	Faible à 20-25°.	Très faible à 20-25°.
Noyau.	Périphérique. Petit. Rarement visible à frais. Chromatine périphérique.	Généralement plus visible que celui d' <i>histolytica</i> .	Subcentral. Toujours visible à frais. Chromatine périphérique.
Caryosome.	Unique. Central ou subcentral. Petit.	Mêmes caractères.	Unique. Excentrique. Petit.
Kyste mûr	Taille.	Petits, 10 à 14 μ de diamètre.	Volumineux, 15 à 20 μ de diamètre.
	Noyaux.	4 noyaux.	8 noyaux.
	Protoplasme.	Pâle après coloration.	Très chromophile.
	Inclusions sidérophiles.	Volumineuses. En bâtonnets à bouts arrondis. Fréquentes.	Grêles et pointues. Exceptionnelles.

(1) On décrit sous le nom d'*E. hartmanni* une petite race d'*E. dysenteriae* dont les caractères sont les mêmes que ceux de *E. histolytica* ; la chromatine périphérique offrant un caryosome central quelquefois subcentral ; kystes de 5 à 10 μ , nombreux.

CHIRAOGOWA (1936), SPECTOR (1936), BUCHMAN, KULLMAN et MARGONIS (1952), MacDEARMAN et DUNHAM (1952), DE BLASI et MAGAUDDA-BORZI (1958) (12) apportent des données comparables à celles fournies par les auteurs précédents, elles font ressortir la contingence des réponses données par la réaction de fixation du complément dans l'amibiase.

Des recherches concernant l'utilisation de la réaction d'hyper-

On doit remarquer : 1° que les antigènes, utilisés en réaction d'hypersensibilité, comme dans la réaction de fixation du complément, d'ailleurs, comportent des fractions correspondant aux bactéries banales des selles ou aux milieux de culture et que la spécificité des réponses possibles est, de ce fait, faussée ; 2° que l'épreuve de l'hypersensibilité cutanée offre des causes d'erreurs tenant aux réactions individuelles de la peau telles, qu'elle est, dans le cas particulier, difficilement interprétable.

La valeur de la réaction d'hypersensibilité cutanée dans le diagnostic de l'amibiase ne peut être encore appréciée, faute d'un bon antigène.

La connaissance de l'immunologie et de la sérologie dans l'amibiase demeure l'objet de recherches. Dans l'état actuel des investigations, on peut admettre que des anticorps sont présents dans le sérum des malades atteints d'amibiase viscérale, en quantité suffisante, bien que faible, mais que leur mise en évidence s'avère difficile avec les antigènes dont nous disposons.

La recherche des anticorps dans le sérum des amibiens au contact d'un antigène amibien par la réaction d'immunofluorescence a été entreprise (méthode de COONS) (17) (*).

Le principe de la réaction est le suivant : 1° production d'un anticorps (sérum anti-*histolytica* obtenu par immunisation du lapin par l'injection d'une culture d'*E. histolytica*) ; 2° « marquage » de l'anticorps obtenu par un sel fluorescent (isocyanate de fluorescéine) ; 3° mise en contact de l'anticorps marqué avec l'antigène (sérum anti-*histolytica* marqué et amibes dysentériques) entre lame et lamelle ; 4° observation de la fluorescence de contact au microscope fluorimétrique (fluorescence marginale accusée et durable = réaction positive ; fluorescence faible et de courte durée = réaction négative).

GOLDMAN (18, 19), après immunisation de lapins par l'injection des cultures d'amibes, prélèvement de l'anti-sérum, marquage à la fluorescéine, contact avec des formes végétatives d'*E. histolytica*, obtient une fluorescence caractéristique du protiste ; dans les mêmes conditions, avec des formes végétatives d'*E. coli* et d'*E. hartmanni*, on obtient une imprégnation marginale fluorescente qui disparaît rapidement. Cet auteur aurait, en outre, constaté une différence entre la fluorescence des souches d'*E. histolytica*, en fonction de leur pouvoir pathogène et de leur aptitude plus ou moins grande à envahir expérimentalement les tissus.

Sur le plan pratique, il y a lieu de faire observer ceci : pour que la

(*) Les produits fluorescents utilisés dans la réaction sont : l'isocyanate de fluorescéine, le diacétate de fluorescéine, les aminés fluorescéines 1 et 2.

fluorescence soit nette dans la réaction, le sérum doit être riche ou, même, très riche en anticorps, ce qui peut être réalisé expérimentalement chez le lapin ; cependant, chez le malade amibien, la quantité d'anticorps présente dans le sérum est faible, voire même très faible, comme cela est usuel dans les infestations parasitaires, il en résulte que les réponses données par la réaction d'immunofluorescence dans l'amibiase sont cliniquement irrégulières ou même infidèles.

MOAN a proposé, en 1957 (20), un *diagnostic sérologique de précipitation* applicable à l'amibiase (une goutte de culture d'amibes + une goutte de sérum ; recherche microscopique d'une précipitation) ; la valeur de la méthode demande à être précisée.

COLE et KENT (1953) (21) ont suggéré d'appliquer au diagnostic sérologique de l'amibiase une *épreuve d'immobilisation des amibes végétatives* par le sérum des malades, inspirée du test de NELSON et MAYER dans la syphilis et des constatations de DOPTER et DESCHIENS (1936) (22). La méthode consiste à mélanger dans un dispositif respectant l'anaérobiose de l'amibe, 0 ml. 05 d'une suspension contenant 200.000 amibes par millilitre et 0,05 de sérum suspect ; on compte au microscope, après 20 à 30 minutes, les trophozoïtes immobiles ; si leur nombre atteint 70 0/0, la réaction est considérée comme valablement positive. Sur 13 sérums amibiens, les auteurs auraient observé 5 réactions positives ; chez 48 sujets normaux, ils auraient noté une réaction positive seulement.

BROWN et WHITBY (1955) (23), sur 23 amibiens, auraient obtenu, dans les mêmes conditions, 6 réactions positives. VALENTINO (1956) (24) qui a utilisé cette réaction estime qu'on peut se contenter de l'immobilisation de 40 0/0 des amibes pour estimer la réaction positive. •

L'épreuve sérologique d'immobilisation des trophozoïtes, dans l'amibiase, demande de nouveaux développements pour que sa valeur éventuelle soit appréciée.

*
* *

En résumé, le diagnostic pratique de l'amibiase intestinale au laboratoire est microscopique et parasitologique ; il demande de la rigueur dans la méthode et de la prudence dans l'interprétation.

Ce diagnostic est relativement facile si on s'applique à bien mettre en évidence les éléments spécifiques permettant de discriminer l'amibe dysentérique, des amibes intestinales, des autres Protozoaires intestinaux, des éléments cellulaires provenant de l'hôte et des débris microscopiques provenant de l'alimentation.

On ne doit pas affirmer la présence de l'amibe dysentérique et de ses kystes lorsqu'on n'a pas mis en évidence :

1° *Pour les formes végétatives :*

- les dimensions (20 à 40 μ),
- les caractères cytologiques (ectoplasme bien distinct, très réfringent, endoplasme, pseudopodes),
- la motilité;
- les caractères nucléaires : noyau périphérique; petit caryosome unique central ou subcentral; couche de chromatine périphérique.

2° *Pour les kystes :*

- les dimensions (10 à 14 μ),
- les caractères cytologiques : 4 noyaux chez le kyste mûr (1 à 3 noyaux chez les kystes non mûrs); caryosome central et couche de chromatine périphérique pour chaque noyau; inclusions sidérophiles (bâtonnets à bouts arrondis), caractères mis en évidence par l'hématoxyline ferrique, si nécessaire.

Ces constatations sont relativement aisées à faire, dans un court intervalle de temps (10 à 15 minutes, par exemple), avec de l'application et de la méthode : ce sont elles qui permettront une interprétation pertinente au plus grand bénéfice du malade et du médecin consultant.

Parmi les épreuves complémentaires du diagnostic parasitologique, l'inoculation au chat, au cobaye et au rat, représente une réponse tardive et d'un intérêt pratique relatif; les épreuves d'immunité (réaction de fixation du complément, réaction d'hypersensibilité cutanée, réaction d'inhibition des cultures, réaction d'immuno-fluorescence), n'apportent pas encore, malgré les promesses qu'elles contiennent, une contribution médicalement valable au diagnostic pratique de l'amibiase.

SUMMARY

The practical laboratory diagnostic of intestinal amebiasis is carried out by microscopical and parasitologic techniques. It requires accuracy in method and caution in interpretation. It is relatively easy when one takes care to demonstrate the specific elements permitting to differentiate the dysentery ameba from intestinal amebae, from other intestinal protozoa, from the cellular elements derived from the host, and from the microscopical food fragments.

The presence of the dysentery ameba and its cysts cannot be

stated if the following elements have not been demonstrated : 1° *For the vegetative forms* : the dimensions (20 to 40 μ) the cytological characters (well distinct, very refringent cytoplasm, pseudopods, endoplasm), the motility, the nuclear characters (peripheral nucleus, small single central or subcentral caryosome, peripheral chromatin layer). 2° *For the cysts* : the dimensions (10 to 14 μ), the cytological characters (four nuclei in the mature, one to three nuclei in the immature cyst), central caryosome and peripheral chromatin layer in all nuclei, siderophilic inclusions (rods with rounded ends) demonstrated by ferric hematoxylin or by strong lugol.

These facts are relatively easy to ascertain (within 10 to 14 minutes, for example) if one proceeds with care and method. They will permit a right interpretation, most satisfactory for the patient and the pratician.

Among the complementary tests of the parasitologic diagnostic the inoculation into cats, guinea-pigs, rats, yields a delayed response and has no great practical value. The immunological tests (fixation complement reaction; skin sensitization, inhibition of the cultures, immunofluorescence) do not yet constitute a reliable contribution to the routine diagnostic of amebiasis.

*Institut Pasteur,
Service de Parasitologie.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LAMY (L.) et MOLINARI (V.). — Diversité et interprétation des réponses des différents complexes (amibes-flore bactérienne) à l'action de substances antibiotiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, **51**, 209.
- (2) LAMY (L.) et MOLINARI (V.). — Étude expérimentale de l'activité de substances antibiotiques sur *Entamoeba histolytica* en culture dans ses rapports avec la flore bactérienne associée. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **94**, 655.
- (3) MELENEY (H.) et FRYE (W.). — Infection of kittens with *Endamoeba histolytica* by direct injection of cultures into the ileum. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932, **30**, 277.
- (4) DESCHIENS (R.) et PROVOST (A.). — Exposé d'une technique d'inoculation de l'amibe dysentérique au chat, par laparotomie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1937, **30**, 648.
- (5) JONES (W. R.). — The experimental infection of rats with *Entamoeba histolytica*; with a method for evaluating the anti-amoebic properties of new compounds. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1946, **40**, 130.
- (6) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — Amibiase expérimentale et amibiase spontanée du rat. Mise au point d'une technique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 94.

- (7) SOHIER (R.) et PELOUX (Y.). — Amibiase expérimentale du cobaye. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1950, 43, 151.
- (8) PHILLIPS (B. P.), WOLFE (P. A.), REES (C. W.), GORDON (H. A.), WRIGHT (W. H.) et REYNIERS (J. A.). — Studies on the ameba-bacteria relationship in amebiasis. Comparative results of the intracecal inoculation of germfree, monocontaminated, and conventional guinea-pigs with *Entamoeba histolytica*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1955, 4, 675.
- (9) CRAIG (C. F.). — Further observations upon the complement fixation test in the diagnosis of amoebiasis. *J. Lab. Clin. Med.*, 1933, 18, 837.
- (10) MAGATH (T. B.) et MELENEY (H. E.). — The complement fixation reaction for amebiasis. Comparative tests performed by two laboratories. *Amer. J. trop. Med.*, 1940, 20, 211.
- (11) REES (C. W.), BOZICEVICH (J.), REARDON (L. V.) et JONES (F.). — A preliminary note on the complement fixation test of amoebiasis with antigens prepared from *Endamoeba histolytica* grown with a single species of bacteria. *Amer. J. trop. Med.*, 1942, 22, 581.
- (12) BLASI (R. DE) et MAGAUDDA-BORZI (L.). — La sierologia dell'amebiasi. *Riv. di Parass.*, 1958, 19, 267.
- (13) SCALAS (L.). — L'intradermo reazione nella dissenteria amebica. *Riv. Med.*, 1923, 39, 967.
- (14) SPECTOR (B. K.). — A comparative study of cultural and immunological methods of diagnosis infections with *Endamoeba histolytica*. *J. prev. Med.*, 1932, 6, 117.
- (15) LEAL (R. A.). — Intradermo reação na amebiasis. *Thèse de Médecine*, São Paulo, 1953.
- (16) VILLARI (A.) et DIGILIO (V.). — La reazioni immun-biologiche nella diagnostica di laboratorio dell'amebiasi. *Acta Med. Ital. Mal. infett.*, 1955, 10, 119.
- (17) COONS (A. H.), CREECH (H. J.), JONES (R. N.) et BERLINER (E.). — The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J. Immunol.*, 1942, 45, 159.
- (18) GOLDMAN (M.). — Microfluorimetric evidence of antigenic difference between *E. histolytica* and *E. hartmanni*. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1959, 102, 189.
- (19) GOLDMAN (M.). — Antigenic analysis of *Entamoeba histolytica* by means of fluorescent antibody. I. Instrumentation for Microfluorimetry of stained Amebae. *Exp. Parasitol.*, 1960, 9, 25.
- (20) MOAN (J. C.). — The serological diagnosis of amebiasis by means of the precipitin test. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1957, 6, 499.
- (21) COLE (B. A.) et KENT (J. F.). — Immobilization of *Endamoeba histolytica in vitro* by antiserum produced in the rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol. med.*, 1953, 83, 811.
- (22) DOPTER (CH.) et DESCHIEENS (R.). — Action comparée du sérum humain normal et du sérum de dysentérique amibien sur l'amibe dysentérique en culture. *C. R. Soc. Biologie*, 1936, 123, 355.
- (23) BROWN (J. A. H.) et WHITBY (J. L.). — An immobilisation test for amoebiasis. *J. Clin. Path.*, 1955, 8, 245.
- (24) VALENTINO (L.). — La reazione di immobilizzazione nell'amebiasi. *Riv. Ist. Sier. Ital.*, 1956, 31, 310.

LE DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DE L'AMIBIASÉ

Enquêtes sur le terrain.

Par J. FRAGA DE AZEVEDO

On peut dire qu'aujourd'hui encore le diagnostic au laboratoire de l'amibiase est essentiellement fondé sur la recherche de l'amibe dans les selles, bien que diverses tentatives aient été faites pour mettre au point d'autres méthodes de diagnostic, quand la première ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

Mais la recherche des amibes dans les selles ne permet-elle pas toujours de tirer des conclusions définitives ?

Il faut accepter que la recherche du parasite dans les selles permet toujours de le mettre en évidence, soit sous la forme végétative, soit sous la forme kystique. Cependant la difficulté surgit quand on se propose de faire le diagnostic différentiel entre les formes pathogéniques — celles, par conséquent, qui nous intéressent — et les formes non pathogéniques.

L'*Entamoeba dysenteriae*, avec ses deux formes, *histolytique* et *minuta*, appartient au 1^{er} groupe et avec elle, et avec l'*E. hartmanni* nous pouvons former le complexe que l'on désigne déjà sous le nom « histolytique ». En accord avec GARNHAM, nous englobons dans ce complexe les amibes qui donnent origine à des kystes tétranucléés avec corps chromatoides aux extrémités arrondies.

En ce qui concerne l'*Entamoeba dispar* de BRUMPT je pense qu'elle doit être identifiée avec la forme *minuta* de l'*E. dysenteriae*.

Et en parlant de BRUMPT, il est juste de rendre une fois encore à sa mémoire nos meilleurs hommages par le remarquable travail qu'il a réalisé et surtout par l'École de Parasitologie qu'il a fondée et qui a si bien réussi dans les personnes de ses successeurs si bien représentés ici, à ce moment, par les professeurs GALLIARD et DESCHIENS.

Étant donné que l'*Entamoeba* dite *histolytica* peut être *histolytique* ou non, il me semble préférable de lui conserver le nom de *dysenteriae*, sous lequel nous pourrions par conséquent considérer deux formes : la forme *histolytique*, quand elle exerce une action pathogène évidente, lésant les tissus, et la *minuta* ou *dispar*, quand elle n'est pas *histolytique* et vit par conséquent à la surface de la muqueuse intestinale, bien que pouvant être responsable, comme on l'admet aujourd'hui, d'un certain nombre de perturbations intestinales.

Identifications des formes végétatives. — La recherche et l'identi-

cation de l'*Entamoeba dysenteriae* sous sa forme *histolytique* n'offrent pour ainsi dire aucune difficulté. Cependant, me fondant sur mon expérience, je crois qu'il faut prendre les précautions suivantes, quand on se propose de l'identifier :

1° Prélever les selles au laboratoire, en période aiguë de la maladie.

2° Si l'individu à observer ne se trouve pas en période aiguë, on lui doit administrer une purge saline et l'on procédera à l'examen des selles à la 2^e déjection.

3° Si l'on ne trouve pas d'amibes dans les conditions indiquées, on procédera au prélèvement des sécrétions intestinales éventuelles, obtenues à l'examen rectosigmoïdoscopique.

Pour la recherche des amibes, j'estime qu'il y a le plus grand intérêt à ce que l'examen des produits mentionnés — selles ou sécrétions, prélevées avec une anse aux points les plus suspects, et émulsionnées ou non, suivant les cas, dans du sérum physiologique — soit fait tout de suite entre lame et lamelle, et à l'étuve de Foot à 37°, ou sur une platine chauffante, en utilisant l'optique normale, ou mieux encore le dispositif de contraste de phase.

En vérité, par ce procédé, les amibes seront plus facilement reconnues, étant donné l'action stimulante de la température, et en outre, seront plus facilement mises en évidence d'autres particularités qui en facilitent l'identification. C'est ainsi que l'on met davantage en lumière les mouvements, qui sont actifs et bien orientés pour l'*E. dysenteriae*, faisant penser que le protozoaire se déplace suivant une orientation bien définie, et l'on peut ainsi observer s'il existe ou non une nette différenciation entre ectoplasme et endoplasme. En outre la nature même de son contenu est plus facile à identifier en particulier les globules rouges, qui sont très souvent en voie d'hémolyse, et par conséquent beaucoup plus pâles que les normaux.

Mais si l'identification de l'*Entamoeba dysenteriae* sous sa forme *histolytique*, est relativement facile, il n'en est pas de même de sa forme *minuta*, dont les caractères à frais sont assez moins caractéristiques.

C'est donc par la coloration, en utilisant comme méthode la plus recommandée l'hématoxyline de Heidenhain, que les différentes structures de l'amibe pourront être plus facilement mises en évidence et que l'on pourra ainsi faire le diagnostic avec la certitude voulue.

Mais je me suis heurté à une difficulté pour passer de l'examen à frais à la coloration, dans les cas où le nombre de trophozoïtes est très petit. Dans ce cas, comme il faut faire un frottis, ils sont à tel point dispersés qu'il est souvent difficile de les trouver.

A l'état de trophozoïte, par conséquent, et considérant les amibes non histolytiques qui peuvent être trouvées dans l'intestin, nous

devrons établir le diagnostic différentiel entre les amibes suivantes :

Ent. dysenteriae, sous sa forme *minuta* (= *E. dispar*) ; *Ent. hartmanni* ; *Ent. coli* ; *Endolimax nana* ; *Iodamoeba butschlii*.

Il est évident que leur examen à frais des amibes permet déjà d'orienter le diagnostic, en étudiant toutes les caractéristiques clairement décrites dans les manuels mais seulement par la coloration nous pourrons avoir la clef de la différenciation spécifique.

Identification des formes kystiques. — On trouve dans différents ouvrages des descriptions détaillées des kystes des diverses espèces d'amibes.

De même, diverses méthodes, dont celles de RITCHIE et FAUST me semblent être les plus faciles et précises, nous permettront de procéder à leur concentration.

Par les simples préparations iodées, il nous sera alors possible de les identifier mais l'identification sera plus précise si nous recourons à une méthode de coloration, comme celle de l'hématoxyline de Heidenhain. Il ne faut pas oublier toutefois les difficultés auxquelles nous pouvons nous heurter malgré tout pour distinguer un kyste d'*E. hartmanni* d'un kyste d'*E. dysenteriae*.

Avec de bonnes colorations, les différentes structures qui permettent un diagnostic différentiel seront facilement mises en évidence, et il est bien connu que c'est surtout par les particularités des éléments suivants que nous fondons le diagnostic : 1) dimensions des kystes ; 2) nombres de noyaux ; 3) dimensions des noyaux et leur relation avec la grosseur des kystes ; 4) structure des noyaux, position et grosseur des caryosomes et disposition et volume de la chromatine ; 5) présence de structures diverses et particularités des corps chromatoides ; 6) jusqu'à un certain point, la distribution géographique.

Mais pour évaluer la signification des kystes d'amibe, il ne suffit pas d'en apprécier la morphologie. Ce qui importe fondamentalement, c'est de définir le rôle, en médecine, des espèces auxquelles ils correspondent et de préciser les facteurs qui influent sur l'action pathogénique de la seule espèce qui nous intéresse : l'*Entamoeba dysenteriae*, une fois ses kystes identifiés dans les selles.

La résolution de ces deux problèmes constituerait un pas en avant d'une importance décisive pour la connaissance parfaite de l'épidémiologie de l'amibiase.

Il est évident qu'en ce qui concerne l'identification morphologique nous devons encore établir la différenciation entre les kystes d'amibe du complexe « histolytique » et il faut considérer la possibilité d'infections mixtes, et par conséquent avec kystes de dimensions et de structures diverses, ce qui rend encore plus difficile le diagnostic différentiel.

Cependant, étant donné que ce qui nous intéresse est la différen-

ciation biologique (car, bien que morphologiquement identiques le rôle de ces formes pourra être complètement différent), je pense qu'il importe de mettre au point une méthode pratique d'appréciation des différences biologiques à établir entre elles.

Mais, aucune des méthodes qui visent cette différenciation n'est suffisamment pratique et, pour beaucoup d'entre elles, les résultats sont encore douteux, car, en premier lieu, il y a une grande variabilité du pouvoir pathogénique des souches, et en conséquence des kystes respectifs, et en outre nous ne connaissons pas encore suffisamment bien les facteurs du milieu, soit en relation à la flore intestinale, soit à l'individu ou à son alimentation, soit au milieu extérieur, comme le climat, d'où proviennent les kystes qui influent sur les variations de son comportement pathogénique. C'est ainsi que l'ingestion de kystes pathogéniques peut provoquer des manifestations chez certains individus, tandis que ceci peut ne se produire chez d'autres, et que d'autres même ne deviennent pas porteurs du parasite.

Quoi qu'il en soit, cependant, les formes les plus graves d'amibiase se trouvent dans les climats chauds et ici, c'est très souvent parmi les populations au niveau de vie le plus bas que surviennent les cas les plus sérieux.

C'est surtout par les inoculations à certains animaux — principalement chien et chat — que l'on a cherché à définir le pouvoir pathogénique des kystes du complexe « histolytique », cependant cette technique est non seulement peu commode, mais elle ne permet pas d'aboutir souvent à des conclusions définitives et encore les résultats sont tardifs.

Quant à la culture, sous diverses modalités (milieux synthétiques variés et tissus ; avec associations microbiennes diverses ou avec protozoaires), elle est relativement facile à obtenir, mais, n'étant pratiquée que dans des laboratoires spécialisés, elle ne peut être considérée comme une méthode de routine pour le diagnostic, et n'a pas été utilisée pour essayer d'obtenir la différenciation biologique des espèces du complexe à l'étude. D'autre part, on sait également que tous les kystes n'évoluent pas dans le sens végétatif et que toutes les amibes ne se développent pas même dans les milieux de culture.

D'après ce que nous venons d'exposer, on voit qu'un vaste champ d'études s'ouvre devant nous dans le sens de pouvoir établir, par des moyens pratiques et sûrs, la véritable différenciation entre les amibes du complexe « histolytique ».

Autres moyens de diagnostic. — Diverses tentatives ont été faites en vue de préciser le diagnostic, quand la recherche des amibes ne permet pas de le faire. Parmi les procédés utilisés, nous pouvons mentionner ceux qui ont recours à des réactions spécifiques et, parmi ceux-ci, nous englobons l'intradermo-réaction, la réaction de fixation

du complément, l'épreuve d'immobilisation et la réaction des anticorps fluorescents. A côté de ceux-ci nous pouvons obtenir des informations subsidiaires de l'étude cytologique de l'exsudat intestinal et de la constatation de cristaux de Charcot-Leyden dans les selles.

Cependant, nous savons bien que les résultats obtenus par les réactions sérologiques sont encore peu prometteurs, car non seulement ces réactions sont limitées à de rares laboratoires, mais encore les éléments obtenus ne nous fournissent pas, dans de nombreux cas, une preuve décisive de l'infection.

Enquêtes épidémiologiques sur l'amibiase. — Dans l'amibiase, comme dans toutes les maladies microbiennes ou parasitaires, ce qui importe fondamentalement, dans toutes les études épidémiologiques, c'est de connaître tout d'abord leur prévalence et ensuite leur signification clinique.

Or, étant donné, comme nous l'avons vu, la difficulté que nous avons aujourd'hui encore à connaître la véritable signification des kystes du complexe « histolytique » et étant donné le polymorphisme et l'imprécision fréquente des manifestations cliniques provoquées par la présence de l'amibe, on comprend combien ces données sont difficiles à obtenir. Ici se pose alors le problème discuté des porteurs sains de kystes, des porteurs de kystes d'amibe non pathogéniques et des porteurs de kystes avec maladie, sachant que très souvent les symptômes de l'amibiase sont très discrets.

Cependant, en dépit de ces difficultés, c'est sur la recherche des kystes dans les selles que sont fondées les enquêtes épidémiologiques visant à déterminer la prévalence de l'amibiase.

A cet effet, dans les enquêtes à réaliser parmi les populations, il importe évidemment de procéder au prélèvement des selles, qui consiste généralement à obtenir un seul échantillon au hasard. Il est évident que, compte tenu de l'irrégularité de l'élimination des kystes d'amibes, il serait souhaitable de répéter le prélèvement, et je me permets de proposer, pour un examen rigoureux, le prélèvement de six échantillons, recueillis tous les deux jours.

Une fois en possession d'un échantillon de selles, on procédera à son examen direct, et du moment que la quantité examinée entre lame et lamelle (22×22) correspond environ à 2 mg. de selles, 10 préparations comme nous le recommandons, correspondront à 20 mg. En outre, il faut utiliser une méthode pratique de concentration des kystes, comme celle de RITCHIE, qui nous semble plus rigoureuse et qui permet de bien mettre en évidence la structure des kystes par la solution de lugol.

Si possible, on prélèvera les selles en MIF et dans de l'alcool polyvinylique pour les formes végétatives. Colorer ensuite, si possible,

par l'hématoxyline de Heidenhain. Recourir encore à la culture, si nous disposons de conditions propices à cet effet.

A côté des données de laboratoire sur la présence de kystes d'amibes, il importe également, dans les enquêtes épidémiologiques, de considérer quelques particularités du milieu ambiant, telles celles qui concernent le milieu physique et la population.

Quant au milieu physique, il convient de considérer spécialement les conditions climatiques, la nature du sol et le type de végétation, car il ne faut pas négliger l'influence de ces facteurs sur la survivance des kystes, bien que cette question soit encore peu étudiée. Étant donné que, d'une manière générale, il existe des endroits spéciaux de défécation des populations des milieux ruraux, on comprend à quel point il est important de connaître la résistance que les kystes offriront à ce milieu, conformément au type de terrain, à l'exposition au soleil et autres facteurs ; et aussi à quel point il importe d'évaluer leurs possibilités de diffusion.

Quant à la population, il importe de considérer ses conditions d'hygiène générale, en particulier en ce qui concerne la destination donnée aux excréments, la nature de l'eau utilisée et spécialement l'alimentation.

Sur ce dernier point, il convient d'examiner la manière dont les denrées sont consommées, crues ou mal cuites, ou éventuellement contaminées, à la suite d'une longue exposition à l'air, ainsi que le type des denrées alimentaires ; on sait en effet que la vie de l'amibe, comme de celle de la plupart des parasites intestinaux, est facilitée par une alimentation riche en hydrates de carbone et gênée par une alimentation riche en protéines.

Toujours en ce qui concerne la population, il y a lieu également de tenir compte du type de village : s'il est petit et aux habitations dispersées, ou bien s'il est très dense, car, dans ce dernier cas, il y aura plus grande facilité de dissémination et de contagion. Il faut également mentionner la densité des mouches.

Il importe encore de disposer toujours d'un échantillon représentatif des groupes de population les plus infestés ; et l'on tiendra compte de leurs occupations et des âges à examiner sans oublier que l'incidence la plus forte est habituellement aux âges de 20 à 40 ans. Quant au fait de savoir si l'infection peut être disséminée ou maintenue par d'autres animaux, soit sauvages, comme les singes et les rats, soit vivant au voisinage de l'homme, comme le chien, il ne semble pas qu'il offre un grand intérêt épidémiologique, sauf s'il y a un étroit contact de l'homme avec les endroits contaminés par les excréments de ces animaux.

Comme modèle des fiches d'enquête sur le terrain à utiliser dans l'avenir concernant l'amibiase, je me permets de proposer celle

un peu modifiée qui a déjà été présentée en collaboration avec le professeur JANZ et le docteur ALMEIDA FRANCO à la II^e Conférence Interafricaine de Coopération Médicale, réalisée à Léopoldville, en 1955, et dont je dépose ici des exemplaires. En même temps je présente un projet de code pour l'utilisation mécanographique de ces fiches, adapté au système Bull (voir annexe I, p. 550).

Quelques éléments relatifs aux territoires portugais. — Pour terminer ces considérations, il me reste à donner quelques informations sur la prévalence de l'amibiase dans les territoires portugais de la métropole et d'outre-mer.

Les pourcentages indiqués sur le tableau I ont été déterminés à la suite de la recherche de kystes dans les selles, en utilisant diverses méthodes. Sur le tableau II et la figure 1 sont représentés les résultats concernant l'Angola aimablement fournis par le professeur G. JORGE JANZ, ex-directeur de la Mission d'Étude des Endémies de la Province.

Étant donné la variabilité des méthodes utilisées, et en tenant compte d'un autre facteur important et difficile à apprécier, celui qui concerne particulièrement l'expérience, l'intérêt et le dévouement de l'observateur, il n'est pas facile de comparer les résultats. Au-delà le diagnostic a été seulement morphologique et basé sur l'examen des selles fraîches et par conséquent entaché des défauts inhérents à cette méthode. En outre, je ne sais si le critère de classification des kystes a été fondé dans toutes les enquêtes seulement sur les dimensions des kystes et le nombre de noyaux, sans tenir compte des autres particularités différentielles, ce qui réduit encore considérablement la valeur des résultats signalés.

Ces résultats ne peuvent donc que nous fournir une vague orientation quant à l'importance de l'amibiase dans les territoires respectifs. Il faut noter cependant la haute incidence de l'amibiase dans l'île de Madère, où les cas aigus et graves sont fréquents. Ici aussi, au contraire de ce que l'on admet généralement, la fréquence est plus élevée jusqu'à l'âge de 10 ans que par la suite, comme le montre le tableau III.

RÉSUMÉ

Les principaux problèmes à considérer en vue d'une meilleure connaissance de l'épidémiologie de l'amibiase sont ceux qui concernent la parfaite identification des kystes d'amibes du complexe « histolytique » dans les selles et leur véritable signification en tant qu'agents possibles de maladie. Il nous intéresse ensuite au plus haut point de connaître les facteurs qui interviennent dans la pathogénie de l'*Entamoeba dysenteriae*, soit quant à l'espèce en elle-même,

TABLEAU I

Prévalence de l'Entamoeba dysenteriae dans les territoires portugais.

Territoires	Population observée				Résultats positifs (o/o)	Méthodes d'examen (*)	Auteur et date
	Race	Sexe	Age	N° d'ob- servation			
<i>Métropole :</i>							
Porto	Blanche	M. F.	2-19	300	0	?	L. MACHADO, 1916.
Porto	"	"	2-18	275	0	D. L.	CUNHA, 1934.
Lisboa	"	"	Divers	122	1,6	D. L.	C. TRINGAO, 1948.
Lisboa	"	"	Surtout des enfants	344	0	D. L. W.	F. DE AZEVEDO et coll., 1949.
<i>Cabo Verde :</i>							
S. Vicente	Blanche		Diverses	555	10,09	D. F. G. H.	FERREIRA et EGREJAS, 1945.
S. Vicente	Pop. locale		"	531	19,2	D. F. L. R. H.	FRANCO et MULLERFORDT, 1955.
S. Nicolau	"		"	125	6,4	D. W.	MEIRA, P. NOGUEIRA et T. SI- MOES, 1947.
Sal	"		"	276	13,1	D. W.	Idem
Boa Vista	"		"	85	12,9	D. W.	Idem
Santiago	"		"	637	29,82	D. R. T.	A. FRANCO, 1955.
<i>Guiné :</i>							
Bissau (Laborat.)	Diverses	M. F.	Divers	505	3,5	L.	FERREIRA, 1947.
<i>Angola :</i>							
Luanda et Catete	Noire	M. F.	Divers	42	40-55	D.	VENANCIO DA SILVA, 1923.
Congo	"	"	"	?	Troubles intestinaux	?	JOSÉ PESTANA, 1929.
Nova Foz de Iguaçu	"	"	"	719	9,11	D.	C. NARDIM, SILVA, 1943.
					23,5		

Capelongo	»	»	»	500	350	32.4	D. L.	CAMBOURNAC et CARVALHO, 1956.
Mulondo	»	»	»	1000			D. L.	
<i>Mocambique :</i>								
Hôp. Lour. Marques .	Noire	M. F.	Divers	1687	0.95 Sains		D. T.	M. M. PRATES, 1921-1923.
Gaza	»	»	»	6195	18.55 Troubles intestinaux		D. T.	
					0.5 Malades		Aucune méthode de concentration n'a été utilisée	A. BEUCHAT, 1955.
Zambezia	»	»	»	1800	1.22		L.	T. MORAIS, 1957.
Sul do Save	»	»	»	171	15.4		D. L. W.	F. DE AZEVEDO et coll., 1954.
Cabo Delgado	»	»	»	740	5.13		L. W.	T. MORAIS, 1958.
Mocambique	»	»	»	980	4.79		L. W.	T. MORAIS, 1958.
Niassa	»	»	»	380	8.1		L. W.	T. MORAIS, 1958.
Manica e Sofala . . .	»	»	»	1672	6.4		L. W.	F. DE AZEVEDO et coll., 1958.
Tete	»	»	»	384	6.2		D. L. W.	R. de AZEVEDO et coll., 1958.
L. Marques	»	»	»	121	2.47			R. ELSDON-DEW, 1950.
<i>Estado da India :</i>								
Goa	Diverses	M. F.	Divers	596	14.67 (Les espèces d'amibes n'ont pas été mentionnées)		?	F. MELLO, 1925-1926.
<i>Macau :</i>								
	Asiatiques et métis	M. F.	Des enfants	327	2.4		C. D. W.	FERREIRA et GANDARA, 1958.
<i>Timor :</i>								
	Indonésiens et Chinois	M. F.	Quelques enfants et adultes	776	4.5 et 10.7 (Seulement à deux endroits)		C. D. L. W.	F. AZEVEDO, GANDARA et FERREIRA, 1958.
<i>Madeira :</i>								
Funchal (Lab.). . . .	Blanche	M. F.	Divers	2133	18.79		D. F. L.	C. MAIA, 1952.

(*) D = Examen direct ; F = Faust ; G = Giemsa ; H = Heidenhain ; L = Lugol ; R = Ritchie ; T = Telemann ; W = Willis ; C = Concentration par centrifugation d'une émulsion de selles maintenues en M. I. F.

TABLEAU II

Prédominance de l'infection par des amibes en Angola à tous les âges
(données aimablement fournies par le professeur JANZ, ex-directeur de la Mission d'Étude des Endémies de l'Angola).

District	Population	Nombre d'observations	E. coli	Espèces parasites	
				E. dysenteriae	I. butschlii
Benguela	328.765	1.900	33,9	14,5	18,6
Bié Cuando Cubango.	459.166	3.164	40,1	5,0	3,7
Cabinda.	50.506	399	1,3	0	0
Congo	516.782	7.830	0,4	0,1	0,1
Cuanza Norte	172.828	2.454	36,0	5,0	11,7
Cuanza Sul.	330.190	500	46,2	10,4	10,8
Huambo	567.062	3.109	51,2	12,8	0,5
Huila	376.408	2.986	51,7	42,6	16,8
Luanda.	164.340	4.594	73,4	19,0	3,9
Lunda	266.087	1.730	52,9	6,9	1,1
Malange.	444.863	644	46,9	4,7	1,9
Moxico	251.675	5.912	47,2	4,6	2,5
Total	5.028.672	35.222			

TABLEAU III

Infection par l'Entamoeba dysenteriae (formes végétatives et kystes) des individus examinés dans le Laboratoire d'Analyses Cliniques de la Junta do Distrito do Funchal (C. MAIA, 1950-1951).

	Ages							Total
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Examinés.	257	343	645	467	289	92	40	2.133
Parasités { Total	97	69	100	62	54	13	6	401
o/o	37,74	20,11	15,50	12,84	18,68	14,12	15,00	18,79

soit pour ce qui est des facteurs externes. C'est ainsi qu'il importe de résoudre le problème des races ou souches pathogéniques et non pathogéniques de l'amibe.

Ce n'est qu'une fois ces problèmes résolus que l'on pourra envisager la prophylaxie de l'amibiase en ce qui concerne le traitement des porteurs de kystes, en vue de l'élimination de ceux-ci.

INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA DE ANGOLA
CARTA DA DISTRIBUIÇÃO DO PARASITISMO POR
ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Percentagem de positivos

1957-59

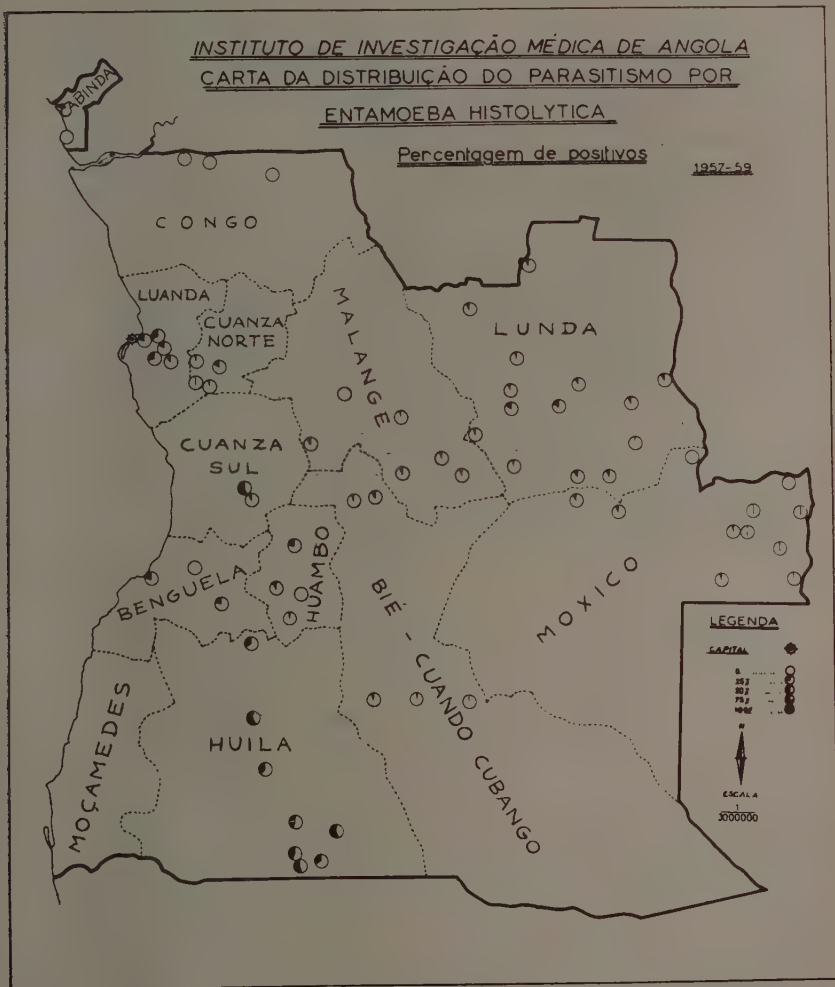


Fig. 1. — Distribution de l'*E. dysenteriae* à Angola, représentée par le pourcentage de cas positifs (Professeur G. J. JANZ).

Dans les conditions actuelles et étant donné les difficultés pour faire, par les méthodes courantes, le diagnostic différentiel entre les kystes de l'*Entamoeba dysenteriae* et les kystes des amibes non pathogéniques, l'interprétation des résultats des recherches épidémiologiques réalisées sur le terrain doit être faite sous toutes réserves.

Malgré cela les résultats de l'étude de la distribution de l'*Entamoeba dysenteriae* réalisée dans les territoires portugais sont présentés.

Comme contribution pour standardiser les méthodes d'enquête sur l'amibiase et pour pouvoir être comparés les résultats au cours des ans et de région pour région, des projets de fiches d'enquête sur le terrain sont présentés : fiche individuelle, fiche familiale et fiche collective, celles-ci concernant la population, l'endémie, le milieu ambiant et la représentation cartographique de la maladie. En même temps, pour faciliter l'interprétation des résultats par les méthodes mécanographiques, un plan de code de ces fiches adapté à l'appareil Bull est présenté.

Comme il existe d'importants foyers d'amibiase dans l'île de Madère et au Cap-Vert, je me permets de suggérer que la Société de Pathologie Exotique propose à l'O. M. S. la constitution d'un groupe d'étude qui se rendrait là-bas afin d'étudier *in loco* les différents aspects du problème, après autorisation préalable des autorités portugaises. On peut justifier cette demande de collaboration étant donné l'intérêt que l'O. M. S. est en train de consacrer à l'étude et solution du problème de l'amibiase dans le monde.

ANNEXE I

ENQUÊTE SUR L'AMIBIASÉ EN AFRIQUE

(Code pour utilisation mécanographique. Système Bull).

I. — *Fiche individuelle.*

Colonne 1, 2, 3 et 4 : n° de l'observation.

Colonne 5 et 6 : jour de l'observation.

Colonne 7 : mois de l'observation.

1. Janvier ; 2. Février ; 3. Mars ; 4. Avril ; 5. Mai ; 6. Juin ; 7. Juillet ; 8. Août ; 9. Septembre ; 10. Octobre ; 11. Novembre ; 12. Décembre.

Colonne 8 et 9 : année de l'observation.

Colonne 10 : observateur.

Colonne 11 et 12 : pays.

1. Portugal-Cabo Verde ; 2. Portugal-Guiné ; 3. Portugal-S. Tomé e Príncipe ; 4. Portugal-Angola ; 5. Portugal-Moçambique ; ... 10. République du Sénégal, etc.

Colonne 13 : province.

(A codifier selon le pays).

Colonne 14 : district.

(A codifier selon la province).

Colonne 15 et 16 : localité.

(A codifier selon le district).

Colonne 17 et 18 : âge apparent.

Colonne 19 : sexe.

1. Masculin ; 2. Féminin.

Colonne 20 et 21 : race et tribu.

(A codifier selon le pays).

Colonne 22 et 23 : lieu de naissance.

(A codifier selon le pays).

Colonne 24 : condition.

Colonne 25 : occupation.

1. Fonctionnaire ; 2. Ouvrier ; 3. Domestique ; etc.

Colonne 26 et 27 : résidence.

(A codifier selon le pays).

Colonne 28 et 29 : depuis combien d'années est résident.

Colonne 30 : type de selles.

1. Solides avec du mucus ; 2. Solides avec du sang ; 3. Solides avec du sang et du mucus ; 4. Spongieuse avec du mucus ; 5. Spongieuse avec du sang ; 6. Spongieuse avec du sang et du mucus ; 7. Diarrhéiques avec du mucus ; 8. Diarrhéiques avec du sang ; 9. Seulement du mucus et du sang ; 10. Normales.

Colonne 31 : réaction des selles.

1. Neutre ; 2. Acide ; 3. Alcaline.

Colonne 32 : conservation des selles.

1. Formol à 5.0/0 ; 2. M. I. F. ; 3. Alcool polyvinilique ; 4. D'autres moyens.

Colonne 33 : recueil des selles.

1. Après purgatif salin ; 2. Sans purgatif.

Colonne 34 : classification clinique.

1. Porteurs de parasites ne présentant pas de symptômes cliniques ; 2. Porteurs de parasites présentant des symptômes vagues mais en rapport avec le fonctionnement de l'appareil digestif et du système nerveux ; 3. Sujets souffrant de diarrhée aiguë et symptômes vagues ; 4. Sujets avec dysenterie aiguë ; 5. Sujets avec dysenterie chronique ; 6. Sujets avec dysenterie et complications ; 7. Normaux.

Colonne 35 : complications.

1. Abscès hépatique ou hépatite amibienne ; 2. Abscès pulmonaire ; 3. Abscès d'autres organes ; 4. Perforations intestinales ; 5. Péritonite ; 6. Hémorrhagie ; 7. Amibiase d'autres organes ; 8. Sans complications.

Colonne 36 : examen médical spécial.

(A codifier selon l'enquête).

Colonne 37 : analyses de Laboratoire.

(Indiquer les autres parasites découverts).

Colonne 38 : méthodes d'examen.

1. Frottis préparés avec du sérum physiologique ; 2. Avec la solution de Lugol ; 3. Autres genres d'examens.

Colonne 39 : méthodes de concentration.

1. Méthode de RITCHIE ; 2. Autres méthodes.

Colonne 40 : coloration.

1. Méthode de HEIDENHAIN ; 2. Autres méthodes.

Colonne 41 : culture des matières fécales.

(A codifier selon les méthodes utilisées).

Colonne 42 : Résultats des cultures.

1. Négatives ; 2. Positives.

Colonne 43 : Autres méthodes de diagnostic au laboratoire.

(A codifier selon les enquêtes).

II. — *Fiche familiale.*

Colonne 1, 2, 3 et 4 : n° de l'observation.

Colonne 5 et 6 : jour de l'observation.

Colonne 7 : mois de l'observation.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 8 et 9 : année de l'observation.

Colonne 10 : observateur.

Colonne 11 et 12 : pays.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 13 : province.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 14 : district.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 15 : localité.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 16, 17, 18 et 19 : n° de la fiche individuelle du chef de famille.

Colonne 20 : n° des membres de la famille.

Colonne 21 : habitation.

1. Résidence particulière ; 2. Résidence louée ; 3. Chaumière.

Colonne 22 : habitation rurale.

1. Une seule pièce ; 2. Avec division intérieure ; 3. Avec terrasse ; etc.

Colonne 23 : Toit.

1. De chaume ; 2. De zinc ; De fibrociment ; 4. De tuile.

Colonne 24 : plancher.

1. Sol ; 2. Ciment ; 3. Bois.

Colonne 25 : matériaux de construction.

1. Terre ; 2. Brique ; etc.

Colonne 26 : nombre de pièces.

Colonne 27 : chambres à coucher.

Colonne 28 : cuisine.

1. Plein air ; 2. Au-dedans de la maison ; 3. Dans un immeuble isolé.

Colonne 29 : salle de bains.

1. Relié aux égouts ; 2. Avec fosse d'aisance ; 3. Sans égouts.

Colonne 30 : emplacement pour le dépôt des ordures.

1. Avec protection contre les mouches ; 2. Sans protection contre les mouches.

Colonne 31 : nombre total de fenêtres.

Colonne 32 : nombre de chambres sans fenêtres.

Colonne 33 : nombre de pièces ayant des fenêtres.

Colonne 34 : nombre de pièces ayant des fenêtres.

Colonne 34 : types de fenêtres.

1. A vitres ; 2. En bois ; 3. A filets ; 4. Sans protection.

Colonne 35 : protection des aliments.

1. Placards ; Garde-manger ; 3. Placards à filets ; 4. Sans protection.

Colonne 36 : Traitement préalable des aliments crus.

1. Secs ; 2. Avec du sel ; etc.

III. — *Fiche collective.*

Colonne 1, 2, 3 et 4 : n° de l'observation.

Colonne 5 : observateur.

Colonne 6 et 7 : jour de l'observation.

Colonne 8 : mois de l'observation.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 9 et 10 : année de l'observation.

Colonne 11 et 12 : pays.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 13 : province.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 14 : district.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 15 : localité.

(Comme dans la fiche individuelle).

Colonne 16, 17 et 18 : superficie totale (en milliers de kilomètres carrés).

Colonne 19, 20 et 21 : nombre total d'habitants (millions).

Colonne 22 et 23 : densité.

Colonne 24, 25 et 26 : nombre d'hommes observés.

Colonne 27, 28 et 29 : nombre de femmes observées.

Colonne 30, 31 et 32 : nombre d'enfants observés.

Colonne 33 et 34 : pourcentage de la population observée.

Colonne 35 : caractéristiques ethniques.

(A codifier selon la région).

Colonne 36 : éducation.

(A codifier selon la région).

Colonne 37 : mentalité.

(A codifier selon la région).

Colonne 38 : type habituel d'habitation.

1. En pierre ; 2. Chaumière ; 3. Habitation provisoire ; etc.

Colonne 39 : nombre moyen de pièces par habitation.

Colonne 40 : nombre moyen de personnes par habitation.

Colonne 41 : type de logement.

1. Individuel ; 2. Collectif.

Colonne 42 et 43 : nombre moyen de maisons par village.

Colonne 44 et 45 : distance entre les maisons.

Colonne 46 : conditions générales d'hygiène.

1. Très mauvaises ; 2. Mauvaises ; 3. Satisfaisantes ; 4. Acceptables ;
5. Bonnes ; 6. Excellentes.

Colonne 47 : local de défécation.

1. Pas de local fixe ; 2. A la superficie du sol ; 3. En fosse ; etc.

Colonne 48 : manière de se débarrasser des matières fécales.

1. Laissées à l'air ; 2. Couvertes avec de la terre ; 3. Enfoncées ; etc.

Colonne 49 : nomadisme.

1. Oui ; 2. Non.

Colonne 50 : occupation habituelle des hommes.

1. Agriculture ; 2. Pêche ; 3. Chasse ; 4. Industrie ; etc.

Colonne 51 : occupation habituelle des femmes.

1. Services domestiques ; 2. Agriculture ; etc.

Colonne 52 : occupation habituelle des enfants.

1. Sans activité ; 2. Surveillance des animaux ; etc.

Colonne 53 : Vêtement.

1. Propre au milieu ; 2. Civilisé ; 3. Mixte.

Colonne 54 : alimentation ; denrées principales.

1. Maïs ; 2. Sorgho ; 3. Riz ; 4. Manioc ; etc.

Colonne 55 : aliments secondaires.

1. Viande ; 2. Poisson ; etc.

Colonne 56 : nombre de repas par jour.

Colonne 57 : composition de chaque repas et mode de préparation.

1. Céréales ; 2. Céréales avec de la viande, du poisson, etc.

Colonne 58 : nourriture des enfants.

1. Lait maternel ; 2. Artificielle ; 3. Lait maternel et des céréales ; etc.

Colonne 59 : Approvisionnement en eau.

1. Canalisation centrale ; 2. Puits ou sources ; 3. Fleuves, rivières ; etc.

Colonne 60 : caractéristiques de l'eau.

1. Limpide ; 2. Trouble ; 3. Avec des matières organiques.

Colonne 61 : couleur de l'eau.

1. Incolore ; 2. Colorée.

Colonne 62 : odeur de l'eau.

1. Inodore ; 2. Avec odeur.

Colonne 63 : saveur de l'eau.

1. Sans saveur ; 2. Avec saveur.

Colonne 64 : emplacement des puits ou sources (par rapport aux cultures, aux toilettes, aux fosses d'aisance ou endroits de défécation).

Colonne 65 et 66 : indice clinique.

Colonne 67 et 68 : indice d'infection humaine.

Colonne 69 : type de climat.

1. Équatorial ; 2. Tropical du littoral ; 3. Tropical continental ; etc.

Colonne 70 : sol.

1. Sablonneux ; 2. Argileux ; 3. Calcaire ; 4. A humus.

Colonne 71 et 72 : pH du sol.

Colonne 73 et 74 : salinité du sol.

Colonne 75 : humidité du sol.

1. Aucune ; 2. Faible ; 3. Moyenne ; 4. Forte.

Colonne 76, 77 et 78 : altitude.

Colonne 79 : hydrographie.

1. Aucune ; 2. Faible ; 3. Moyenne ; 4. Forte.

Colonne 80 : ressources alimentaires.

1. Pas abondantes ; 2. Assez ; 3. Moyennes ; 4. Abondantes ; 5. Très abondantes.

SUMMARY

The epidemiological and prophylactic consequences of a right determination of pathogenic and non pathogenic strains are important. The same may be said of the intestinal bacterial flora associated with these strains. Well equipped laboratories are able to carry out this determination by means of inoculation into guinea-pigs and rats.

BIBLIOGRAPHIE

(En particulier celle qui concerne le Portugal).

BEUCHAT (A.). — Estudo das Helmintiasas e das Bilharzioses no concelho de Gaza, Baixo-Limpopo. *Bol. Soc. Est. Moçambique*, 1955, 25, 91, 137-141.

BRUMPT (E.). — Précis de Parasitologie, 6^e éd., Masson et Cie, Paris, 1949.

CAMBOURNAC (F. J. C.), CANDARA (A. F.) e PENA (A.). — Inquérito sobre bilharziose vesical e parasitoses intestinais nas áreas administrativas de Cuchi, Menongue e Longa (Angola). *Anais Inst. Med. Trop.*, 1955, 12, 4, 549-574.

- CAMBOURNAC (F. J. C.), GANDARA (A. F.) et CASACA (V. R.). — Pros-
-pecção de endemias reinantes na área do Capelongo (Rio Cunene,
Angola). *Anais Inst. Med. Trop.*, 1956, 13, 1-2, 5-16.
- CAMBOURNAC (F. J. C.) e CASACA (V. R.). — Prospeccão de endemias
reinantes na área de Mulondo (Rio Cunene, Angola). *Anais
Inst. Med. Trop.*, 1956, 13, 1-2, 17-25.
- CASACA (V. R.) e CARVALHO (A. M.). — Prospeccão de endemias reinantes
na área de Vila Salazar (Dalatando, Angola). *Anais Inst. Med.
Trop.*, 1955, 12, 4, 575-591.
- CUNHA (V.). — Os parasitas intestinais nas crianças do Porto. *Portugal
Médico*, 1934, 18, 351-353.
- ELSDON-DEW (R.). — Amoebic Dysentery in Southern Africa. *Anais
Inst. Med. Trop.*, 1950, 7, 223-237.
- FERREIRA (A. P.) e GANDARA (A. F.). — Sobre a incidência das parasitoses
intestinais na população juvenil da cidade de Macau. *Anais
Inst. Med. Trop.*, 1958, 15, 4, 909-916.
- FERREIRA (F. C.) e EGREJAS (G.). — As protozooses intestinais em Cabo
Verde. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1945, suppl. 1.
- FERREIRA (F. C.). — As parasitoses intestinais na Guiné Portuguesa.
Gaz. Médica Port., 1949, 1, 5, 148-152.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.), COELHO (M. F.) e CARVALHO (F. DE). — As
parasitoses intestinais nas crianças de alguns asilos de Lisboa.
Anais Inst. Med. Trop., 1949, 6, 42-64.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.) e COLAÇO (A.). — Incidência das parasitoses
intestinais e hepáticas em Portugal e seu diagnóstico laboratorial.
Bol. Cl. Hosp. C. de Lisboa, 1950, 14, 3, 265-312.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.), MALAQUIAS (J. F.) e GAMA (M. M.). — Amibiase
autóctone e amibiase de importação. *Anais Inst. Med. Trop.*,
1952, 9, 2, 1413-1427.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.), COLAÇO (A.) e FARO (M. M. C.). — Contribuição
para o conhecimento das parasitoses intestinais humanas no
Sul do Save (Moçambique). *Anais Inst. Med. Trop.*, 1954, 11,
1-137.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.) e JANZ (G. J.). — Standardisation des méthodes
de recherche et de présentation des résultats d'enquête concer-
nant les principales maladies d'Afrique au Sud du Sahara.
II. Conf. Inter-africaine de Coopération Médicale, C. C. T. A.,
Léopoldville, 1955.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.), FARO (M. M. C.), MORAIS (T. DE) e DIAS (J. A.). —
As parasitoses intestinais em Manica e Sofala (Moçambique).
Anais Inst. Med. Trop., 1958, 15, 4, 833-842.
- FRAGA DE AZEVEDO (J.), GANDARA (A. F.) e FERREIRA (A. P.). — IV.
Estudo sobre a incidência das parasitoses intestinais na Provin-
cia de Timor. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1958, 15, 1, 71-87.
- FRANCO (L. T. A.) e MÜHLPPORDT (H.). — Protozooses intestinais no
Arquipélago de Cabo Verde. I. Ilha de S. Vicente. *Anais Inst.
Med. Trop.*, 1955, 12, 4, 593-631.
- FRANCO (L. T. A.). — Amebiase. Algumas considerações sobre o diagnóstico
laboratorial. *Anais Inst. Med. Trop.*, 13, Supl. 3-4, 3-98, 1956.
- GARNHAM (P. C. C.). — World Problems in Leishmaniasis, Amoebiasis,
Trypanosomiasis and Toxoplasmosis. W. H. O./P. A./101.60,
21 June 1960.
- MACHADO (L.). — Helminthos e protozoários intestinais entre nós. Contri-
buição para o seu estudo. Dissertação de concurso, Porto, 1916.

- MAIA (C. C.). — Amibiase intestinal na Ilha da Madeira. Sua expressão clínica e laboratorial. Conceito etio-patogénico. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1952, 9, 2, 1429-1437.
- MEIRA (M. T. V. DE), NOGUEIRA (J. F. P.) e SIMÕES (T. S.). — Contribuição para o estudo do parasitismo intestinal nas Ilhas do Sal, Boa Vista e S. Nicolau (Cabo Verde). *Anais Inst. Med. Trop.*, 1947, 4, 239-256.
- MELEIRO (M. G.). — Estado actual do problema da biologia e poder patogénico das amibas intestinais. *Gaz. Méd. Port.*, 1960, 13, 6, 187-213.
- MELLO (F.). — Parasites intestinaux de l'Inde Portugaise. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1927, 20, 608-609.
- MESQUITA (BRUNO DE). — Parasitoses no Concelho de Icolo e Bengo. *Bol. Sanitário de Angola*, 1943, 6, 199-208.
- MORAIS (A. T. DE). — Subsídios para o estudo das parasitoses intestinais humanas no Distrito da Zambézia. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1957, 14, 1-2, 137-143.
- MORAIS (A. T. DE). — Subsídios para o estudo da prevalência e distribuição das parasitoses intestinais no Distrito do Niassa. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1958, 15, 3, 573-581.
- MORAIS (A. T. DE). — Subsídios para o estudo da prevalência e distribuição das parasitoses intestinais no Distrito de Moçambique. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1958, 15, 3, 583-590.
- MORAIS (A. T. DE). — Subsídios para o estudo da distribuição e prevalência das parasitoses intestinais no Distrito de Cabo Delgado. *Anais Inst. Med. Trop.*, 1958, 15, 3, 591-598.
- NASCIMENTO (C. DE) e SILVA ARMANDO. — Algumas notas sobre a frequência das parasitoses intestinais entre os indígenas de Novo Redondo. *Bol. Sanitário de Angola*, 1943, 6, 163-168.
- PESTANA (J.)^{cit.} per RIBEIRO, LAVRADOR in Notas sobre aspectos nosográficos das endemias de Angola. *Bol. San. de Angola*, 1942, 5 (2), 45-66.
- PRATES (M. M.). — Contribuição para o estudo da parasitologia intestinal humana em Moçambique. *Rev. Med. de Angola*, 1923, 4, 369-380.
- SILVA (V. DA). — Note sommaire sur l'infestation parasitaire de l'intestin des indigènes d'Angola. *Rev. Med. de Angola*, 1923, 4, 383-388.
- TRINCAO (C.). — Subsídio para o estudo da infecção por protozoários intestinais em Portugal. *Imp. Med.*, 1947, 13, 7-12.

Discussion.

J. BAILLENGER (Bordeaux). — Dans le cadre de ces réunions d'information sur l'amibiase et plus particulièrement à la suite des rapports qui traitent du diagnostic, au laboratoire, de cette parasitose, je me permets, en tant que Biologiste, de poser une question relative à *Entamoeba polecki*.

Aucun des rapports jusqu'ici présentés ne fait mention de cette amibe malgré sa similitude cytologique avec *Entamoeba histolytica*. Cette ressemblance est tellement étroite qu'elle peut faire craindre une erreur d'identification en attribuant à l'espèce *E. histolytica*,

les formes appartenant à l'espèce *E. polecki*, non pathogène semble-t-il. Celle-ci a été pour la première fois signalée comme parasite intestinal du porc et du singe par PROWAZEK en 1912. Sa présence chez l'homme fut mentionnée deux fois en 1949, par KESSEL et JOHNSTONE, en Californie. Depuis que l'attention fut attirée sur elle, les publications dont elle fait l'objet sont de plus en plus fréquentes. Mais, comme le fait remarquer BURROWS, la ressemblance entre *E. polecki* et *E. histolytica* est telle et l'attention du laboratoire est si peu attirée vers *E. polecki*, que les porteurs de cette amibe sont classés parmi ceux que parasite *E. histolytica*.

Les trophozoïtes, de 10 à 20 μ , manifestent d'une façon inconstante la mobilité progressive directionnelle décrite pour *E. histolytica*. Les pseudopodes sont projetés lentement ou brusquement. Après coloration à l'hématoxyline, la structure nucléaire rappelle celle d'*E. histolytica* par le karyosome et celle d'*E. coli* par la chromatine périphérique. Cette structure nucléaire présente de multiples variations. Cette variabilité se manifeste dans des trophozoïtes dont une forte proportion a des noyaux distordus à nucléoplasme sombre. Ces caractères font suggérer l'espèce *E. polecki*. Mais l'identification n'est possible qu'en présence des kystes. Il s'agit de kystes sphériques de 12 à 15 μ presque tous uninucléés. Il est encore possible de différencier les kystes d'*E. polecki* de ceux d'*E. histolytica*, en notant que le noyau a un diamètre inférieur au 1/3 de celui du kyste, que le cytoplasme renferme de nombreuses et petites vacuoles peu colorables par l'iode et que les cristalloïdes se terminent en pointe. La structure nucléaire mise en évidence par coloration à l'hématoxyline présente cette variabilité sur laquelle nous avons insisté dans l'étude des trophozoïtes. Ainsi, seuls les kystes peuvent être rapportés avec certitude à l'espèce *E. polecki* et cela après un examen attentif et avec quelques difficultés. Quant aux trophozoïtes, ils sont le plus souvent confondus avec la forme *minuta* d'*E. histolytica*.

Au cours des nombreuses analyses que nous effectuons, nous nous sommes trouvés en présence, au moins une fois, d'une amibe présentant les caractères, qui d'après BURROWS, permettent l'identification d'*E. polecki*. Nous croyons donc pouvoir ajouter, à la liste des observations publiées, le premier cas signalé en France.

Cette question d'*E. polecki* mérite d'être posée, car il n'est pas douteux que certaines amibes rapportées à *E. histolytica* ne sont autres que des *E. polecki* non pathogènes semble-t-il. Cette remarque que je me permets de faire n'a d'autres buts que d'attirer l'attention sur l'existence d'une amibe susceptible d'être trouvée lors d'un examen coprologique. Ainsi averti, le biologiste pourra éviter une erreur d'identification.

SECTION 4

DONNÉES NOUVELLES RELATIVES
A LA CLINIQUE DE L'AMIBIASE*Présidence* : le PROFESSEUR J. JADINDIAGNOSTIC ET CLINIQUE
DE L'AMIBIASE MÉTROPOLITAINE
D'ORIGINE AUTOCHTONE ET TROPICALE

Par A. BONEBAKKER (1) et J. J. LAARMAN (2)

Introduction
(A. BONEBAKKER).

Les recherches dont le docteur LAARMAN présentera les résultats avaient l'objectif limité de vérifier les résultats de l'examen parasitologique des selles d'un certain hôpital à La Haye. Ce laboratoire avait une certaine renommée grâce à la présence d'une laborantine considérée comme experte. Les résultats étaient satisfaisants : le pourcentage des selles positives pour amibiase était plus élevé qu'ailleurs. Les médecins de famille, surtout ceux qui avaient une clientèle d'anciens coloniaux, étaient contents de recevoir un résultat positif qui leur permettait un traitement spécifique. Il y en avait d'autres, parmi ceux-ci des internistes, qui commençaient à douter des résultats. Le pourcentage des positifs s'élevait à 19, chiffre beaucoup plus élevé que les pourcentages variant de 5 à 10 pour la Hollande et en général pour les zones tempérées.

Des discussions assez échauffées se déclenchaient entre collègues. La profession était divisée en deux camps : ceux qui attribuaient toutes sortes de symptômes vagues à la présence d'*Entamoeba histolytica* et ceux qui niaient toute corrélation entre cette présence et les symptômes, autres que nettement abdominaux, doutant de

(1) Lecteur en Médecine Tropicale, Institut de Médecine Tropicale, Rotterdam-Leyde. Hôpital du Port à Rotterdam.

(2) Chef de laboratoire, Service de Parasitologie. Institut de Médecine Tropicale, Rotterdam-Leyde. Laboratoire de Parasitologie à Leyde.

plus en plus des résultats des examens de selles au laboratoire en question.

On attendait de nous, considérés comme amibologues, un jugement de SALOMON.

Notre matériel. — Nous avons laissé de côté tous les cas de dysenterie franche. Notre matériel se rapporte exclusivement à l'amibiase chronique, oligo ou asymptomatique.

*Diagnostic et clinique de l'amibiase métropolitaine
d'origine autochtone et tropicale
(A. BONEBAKKER).*

Le jugement, indiqué ci-dessus, que nos collègues nous demandaient, devrait répondre aux questions suivantes :

1) Si nous trouvons des kystes ou des amibes minuta ou tous les deux dans les selles d'une personne quelconque, est-ce que cela veut dire que nous nous trouvons en présence d'un malade qui devrait être traité ?

2) Les amibiens chroniques, ou porteurs de kystes, présentent-ils des symptômes qu'on pourrait attribuer à la présence des amibes, ou bien, y a-t-il un syndrome plus ou moins spécifique pour l'amibiase chronique non dysentérique ?

Pour faciliter une réponse à cette dernière question, les malades eux-mêmes et leurs médecins étaient priés de nous donner des détails sur le passé et les troubles actuels des malades.

En nous posant ces questions, nous sommes confrontés par l'ancien problème des porteurs de kystes. En nous basant sur la conception de KUENEN et SWELLENGREBEL de 1913 nous nous trouvons sur terre ferme. La minuta est essentiellement un commensal inoffensif, producteur de kystes, vivant en équilibre avec son hôte.

Mais, nous le savons, cette amibe minuta est peu digne de confiance, ses relations avec son hôte ne sont pas toujours stables.

Cet « équilibre » est sujet aux dérangements, dont la minuta elle-même, du reste, n'est pas toujours responsable.

On serait content s'il n'y avait que deux possibilités : la dysenterie franche ou l'équilibre parfait.

Mais peut-on prétendre qu'il n'y a que ces deux extrêmes, même si on accepte sans réserve la conception, que la minuta est essentiellement commensale ?

N'oublions pas que nous nous trouvons devant une situation de pratique, de questions de clinique. Ni nos malades, imaginaires ou non, ni nos collègues, s'intéressent aux questions théoriques. Les malades ne demandent que d'être guéris, les médecins demandent

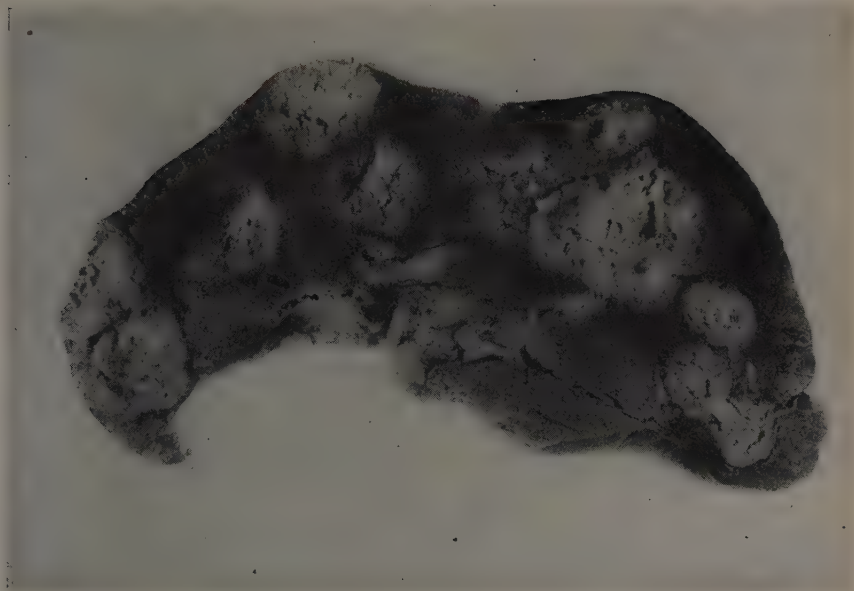


Fig. 1. — Abscès multiples du foie dans un cas d'amibiase hépatique.

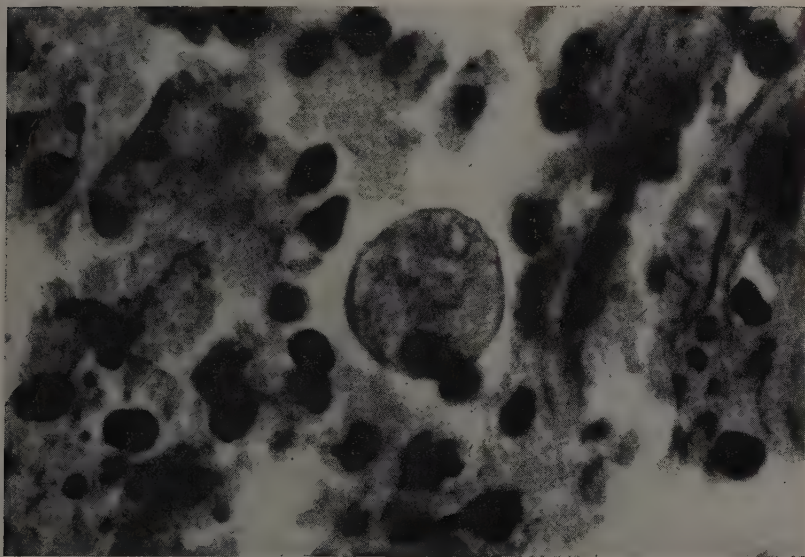


Fig. 2. — Présence d'amibes dysentériques
dans la paroi d'un abcès hépatique amibien (Gr. $\times 700$).

une réponse nette, sur laquelle ils peuvent baser leur traitement.

Il est impossible de passer en revue la littérature importante relative à ce personnage mystérieux qu'on appelle : « porteur de kystes », « cyst-passer », « cyst-carrier » ou « amibien chronique ». Permettez que je saisisse, çà et là, quelques faits ou relève une publication qui me paraît particulièrement importante.

1. Il est rare qu'on trouve, pendant un accès de dysenterie franche, des kystes ou des formes minuta. Les formes invasives abondent. On a l'impression que l'invasion massive, la guerre totale, réclame toutes les forces et que l'amibe ne s'occupe plus de la production de sa progéniture. Du moment que le syndrome se calme, les minutas et les kystes apparaissent de nouveau. L'équilibre se rétablit et les formes invasives disparaissent. Il est rare qu'on trouve des formes invasives chez les porteurs de kystes.

2. Les quantités de kystes qu'on trouve chez le même individu varient. Des avalanches, des milliers par gramme de matière fécale, alternent avec des quantités minimes. Probablement le milieu interne change au jour le jour et entraîne une multiplication ou une diminution de la population amibienne.

Je vous rappellerai brièvement les recherches de E. C. FAUST (1941) à New Orleans, recherches devenues classiques, citées dans tous les manuels, mais probablement rarement relues dans l'original.

L'auteur fait des autopsies sur 202 morts accidentels avec un délai de 4 heures au maximum. L'examen se fait en 5 étapes :

- a) prélèvement de matière fécale à plusieurs endroits tout le long du côlon,
- b) prélèvement de matière à plusieurs endroits de la surface de la muqueuse,
- c) examen minutieux de la surface à la loupe,
- d) raclage des endroits suspects,
- e) examen des lésions en coupe.

Tous les échantillons : matière fécale, mucus de la surface, raclages des lésions, sont examinés minutieusement par méthode directe, après concentration et après coloration à l'hématoxyline.

Résumé des résultats. — 13 sur 202 autopsies paraissent infectés. Sur ces 13 positifs, il y en a 7 montrant des lésions. Dans les 6 cas sans lésions — fait important — on ne trouve que des kystes. Dans les 7 cas avec lésions on trouve des trophozoïtes et des kystes dans 5 cas. Dans les 2 autres, on ne trouve que des trophozoïtes dans les raclages de lésions, de « petite race » dans un cas et de $21\ \mu$ dans l'autre. Pas de kystes dans la matière fécale.

Toutes les lésions étaient superficielles : « pinpoint ulcers », cratères et érosions, ne dépassant jamais la *muscularis mucosae*, sans

aucune infiltration leucocytaire, sans évidence de réparation fibreuse.

Les kystes de grande taille (plus de 10 μ) trouvés dans 5 cas, sont répartis sur 3 cas sans lésions et 2 cas avec lésions.

En deux cas seulement des amibes sont rencontrées dans les tissus dans les coupes des lésions.

L'auteur conclut, en discutant les cas sans lésions : « in these cases it seems plausible that numerous incipient pinpoint invasions had been made or were actually present, but were too well obscured to be visible, when examined under low magnifications. »

Cette conclusion ne me semble pas justifiée. Le fait de l'absence de trophozoïtes dans les six cas sans lésions, devrait plutôt mener à la conclusion que du moins le porteur de kystes avec muqueuse intacte peut exister. Aussi continue-t-il : « On the other hand, there is the possibility that these amebae were lumen parasites. » /

De ces recherches découlent encore quelques faits qui sont importants. Dans 4 cas avec lésions et avec trophozoïtes, prélevées de la surface des lésions, on ne trouve que des kystes dans la matière fécale. Autrement dit : si en clinique, on ne trouve que des kystes dans les selles normales d'un amibien chronique asymptomatique, on est habitué de le classer, comme simple porteur de kystes, mais il faut se rendre compte que ça ne veut pas dire qu'en même temps des formes invasives ne pourraient être présentes dans les tissus.

Ces recherches minutieuses sont, je crois, uniques. On pourrait les compléter par des trouvailles fortuites à l'autopsie, et encore, par les résultats comparables des nombreuses expériences sur des animaux. Je vous en rappellerai seulement les recherches de JOHNSON (1941) à Panama sur 11 singes, infectés par voie naturelle et observés pendant une période, variant de 48 à 623 jours avant d'être sacrifiés. Excepté un, ils développent tous une amibiase apparemment asymptomatique.

À l'autopsie, il paraît qu'il y en a 7, qui montrent à l'examen histologique des invasions de la muqueuse, quoique, dans un cas seulement, l'inspection de l'intestin « shows a granular appearance » de la muqueuse. Les 6 autres ont une muqueuse parfaitement intacte à l'inspection macroscopique. Dans quelques cas les amibes ont pénétré en dessous de la *muscularis mucosae*. On serait tenté de citer encore d'autres auteurs, mais il faut se limiter. Les résultats de leurs recherches pathologiques sont essentiellement les mêmes, quoique leurs conclusions diffèrent. Les uns maintiennent qu'une amibiase sans lésions n'existe pas, les autres que les minutas sont inoffensives et mènent une vie en parfaite harmonie avec l'hôte.

Je passe à un autre aspect. Un marin dont je vous montre le foie (fig. 1) est mort après deux jours à l'hôpital. Cinq ans auparavant, lors d'un examen de routine, on lui avait déjà trouvé un gros foie

indolore. Il fut observé à une clinique. Les fonctions hépatiques étaient intactes, et on avait diagnostiqué sa maladie comme fibrose hépatique chez un ancien luétique et alcoolique. Il avait repris son service sans inconvénient. Quelques semaines avant son hospitalisation, des douleurs épigastriques avec vomissements se manifestaient. A l'autopsie, nous trouvons ce foie, parsemé d'abcès multiples. Quelques-uns, avec une paroi épaisse et remplis d'une matière caséeuse, semblent être d'ancienne date, d'autres paraissent frais. Il y en a un qui s'est vidé dans le péritoine. Dans la zone extérieure d'un abcès on trouve des amibes (fig. 2). La muqueuse du gros intestin paraît parfaitement intacte. Aucune manifestation dysentérique ou colitique dans le passé.

Nous connaissons tous ces hépatites et abcès amibiens retardés, se manifestant des années après un séjour dans une zone endémique, souvent sans histoire d'amibiase intestinale manifeste.

Chez notre marin, il est fort probable que des invasions réitérées du foie ont eu lieu, d'une manière imperceptible, résultant en plusieurs abcès d'ancienne et de récente date, des abcès morts et un abcès actif.

Et ce ne sont pas seulement les amibes d'origine tropicale qui peuvent atteindre le foie. Une communication récente du professeur HULST, de l'université d'Utrecht, donne l'histoire d'un homme avec un gros abcès du foie, longtemps méconnu. A part quelques jours de diarrhée au début de sa maladie, aucune histoire de troubles digestifs. Il habitait à un petit village et n'avait eu aucun contact avec des anciens coloniaux.

On dit : l'amibe est ubiquiste, la dysenterie et ses complications métastatiques sont régionales et réservées aux pays chauds.

Mais l'amibe est capricieuse et versatile. Elle se moque de nos règles. Elle se livre aux escapades, aux aventures hors de son terrain essentiel au détriment d'elle-même et de son hôte.

Quelle est la pathogénèse de ces abcès retardés ? Nous n'en savons rien. La considération suivante pourrait peut-être contribuer à éclaircir ce qui est encore incertain. Il y a le fait, qu'en zone endémique les abcès amibiens sont relativement moins fréquents chez les autochtones que chez les nouveaux venus.

L'explication, présentée dans un article anonyme (1949), pourrait être la suivante : chez un autochtone en zone endémique les fréquentes infections entretiennent une amibiase intestinale chronique. Pendant les petites invasions de la muqueuse réitérées, le plus souvent asymptomatiques, des amibes peuvent gagner la circulation portale et sont transportées au foie. Elles ne peuvent pas se maintenir longtemps dans cet organe, le plus souvent elles seront détruites sans avoir causé des lésions notables. Par ces petites invasions réitérées une immunité

tissulaire se forme, entretenue et intensifiée de plus en plus. Pour le nouveau venu la situation est différente. Il est exposé aux invasions, moins fréquentes peut-être, mais sans être préparé, sans immunité tissulaire de la muqueuse et du foie.

La pathogenèse de l'amibiase hépatique retardée et cette différence de la fréquence chez l'autochtone et le nouveau venu, deviennent compréhensibles si on accepte la possibilité des invasions locales et minimales chez les amibiens chroniques asymptomatiques. Les lésions de la muqueuse, qui en résultent souvent seront vite réparées, ne sont pas compliquées par une infection bactérienne et ne deviennent pas manifestes. Quand elles sont plus étendues et profondes des troubles intestinaux se manifestent.

Mais il est difficile de déterminer exactement jusqu'à quel point la muqueuse doit être lésée avant que le malade ne s'en aperçoive. Cela n'est pas seulement une question d'anatomie, de localisation et d'intensité, mais dépend aussi bien de l'intelligence et du caractère du malade. On s'étonne souvent, en trouvant des lésions considérables à la sigmoïdoscopie, qu'elles sont restées inaperçues par le malade.

Je reviens à mon point de départ. Y a-t-il un syndrome plus ou moins spécifique, qui justifie la supposition d'une activité limitée de l'amibe chez l'amibien chronique ?

Si cette question devait être répondue affirmativement, on s'attendrait à une certaine uniformité des réponses à l'enquête et une différence nette entre les deux groupes des présumés amibiens : celui avec selles positives et celui avec selles négatives, une différence qui nous permettrait de mettre au point un syndrome spécifique pour les amibiens.

Les organisateurs de l'enquête parmi les médecins et les malades qui avaient fourni le matériel pour les recherches du docteur LAARMAN, ont été trop optimistes. Les résultats ont été décevants. Il est difficile d'en donner un résumé. En étudiant ces nombreuses réponses, j'ai dû en éliminer beaucoup qui étaient douteuses ou qui ne correspondaient pas à un examen coprologique complet. Après triage, il ne me reste qu'une vingtaine de positifs et une vingtaine de négatifs qui sont complets et comparables.

Le tableau I montre les résultats.

Les tableaux II et III sont empruntés à une publication de MILLER et GILANI (1951) de Calcutta.

Le tableau II est le résultat d'une enquête exécutée par une seule personne. Le matériel se compose de malades, observés à la clinique, pour un syndrome gastro-intestinal quelconque non spécifique. L'enquête comprend une trentaine de symptômes, locaux et généraux.

TABLEAU I

*Résultats de recherches de laboratoire
et d'enquête de symptomatologie à La Haye.*

Symptômes	Positif (21 p.)		Négatif (23 p.)	
	Nombre	o/o	Nombre	o/o
1. Diarrhée	1	5	4	15
2. Constipation	6	28	5	20
3. 1 et 2 alternant	1	5	2	9
4. Crampes	1	5	3	12
5. Ténésme	1	5	5	20
6. Douleurs abdominales	6	28	10	43
7. Douleur hépatique	1	5	2	9
8. Distension abdominale	4	20	6	25
9. Flatulence.	2	10	3	12
10. Anorexie	2	10	2	9
11. Nausée.	3	14	5	21
12. Pyrosis.	3	14	2	9
13. Mal de tête	5	24	2	9
14. Fatigue	6	28	1	4

Le tableau III, moins détaillé, mais composé de deux groupes de 90 personnes, est basé sur des données, tirées de fiches de malades d'archives avec affections comparables.

On n'est pas justifié à attacher trop d'importance à ces enquêtes. Le matériel n'est pas assez nombreux pour lui donner une valeur statistique. Les résultats ne nous donnent qu'une impression de la diversité des symptômes, de l'importance que le malade ou le médecin y attache et qui lui semblent justifier un examen parasitologique des selles.

Mais la comparaison des deux groupes des trois tableaux montre qu'il n'y existe aucune différence essentielle entre amibiens et non-amibiens qui justifie une symptomatologie spécifique pour les amibiens chroniques.

Le problème le plus difficile est la question du traitement. Est-ce que tout amibien, même asymptomatique, dépisté au hasard, doit être traité ?

Il n'y a pas d'unanimité à ce point. Le professeur SCHNEIDER (1960) a insisté sur l'importance de dépister et de traiter les porteurs de kystes dans l'entourage d'un malade. C'est un motif plutôt hygiénique avec lequel on peut être d'accord.

TABLEAU II

Signs and symptoms	<i>E. h.</i> positive		<i>E. h.</i> negative	
	Numbers	Per cent	Numbers	Per cent
1. Diarrhoea	3	33	9	33
2. Constipation	3	33	3	11
3. Alternate constipation and diarrhoea	2	22	6	22
4. Blood in stool	—	—	2	7
5. Mucus in stool	2	22	14	49
6. Griping	3	33	5	18
7. Tenesmus	1	11	6	22
8. Anorexia	3	33	10	37
9. Nausea	1	11	6	28
10. Vomiting	1	11	1	4
11. Pyrosis	—	—	4	15
12. Acidity	1	11	3	11
13. Flatulence	6	66	21	78
14. Abdomen discomfort	—	—	9	33
15. Abdomen pain	4	44	14	52
16. Abdomen tenderness	3	33	7	26
17. Palpable large bowel	—	—	3	11
18. Palpable liver	—	—	1	4
19. Tender liver	1	11	3	11
20. Palpitations	2	22	3	11
21. Hyperaesthesia	1	11	—	—
22. Disturbed sleep	3	33	5	19
23. Loss of memory	1	11	4	15
24. Irritability	2	22	4	15
25. Loss of energy	3	33	9	33
26. Headache	2	22	5	19
27. Backache	2	22	4	15
28. Loss of weight	5	55	13	49
29. Loss of strength	5	55	18	67

A mon opinion, il faut traiter tous les amibiens chroniques avec une histoire de dysenterie et tous ceux, après un séjour en zone endémique, présentant des troubles intestinaux.

Il reste ce grand groupe, asymptomatique et oligosymptomatique. Si les circonstances le permettent, il vaut mieux les traiter, en vue des chances, quoique minimes, d'une dysenterie intestinale ou métastatique. Souvent, on arrivera à supprimer leur infection par un simple traitement au yatren ou carbarsone. Mais un pourcentage important ne sera pas guéri par un traitement spécifique. Les troubles observés, alors, ont été dus à une maladie quelconque, survenus chez un porteur. A l'inverse, on se garde de tirer des conclusions d'un succès apparent d'un traitement spécifique. Souvent il ne sera que temporaire, quoique les kystes aient disparu.

TABLEAU III

Signs and symptoms	Positive for <i>E. h.</i>	Negative for <i>E. h.</i>
	Numbers	Numbers
1. Diarrhoea.	17	33
2. Constipation.	17	13
3. Alternate diarrhoea and constipation.	18	22
4. Nausea	2	2
5. Vomiting.	9	3
6. Abdomen discomfort	23	43
7. Abdomen pain	36	37
8. Mucus in stool	33	47
9. Acidity	24	36
10. Flatulence	31	45
11. Palpable large bowel	17	23
12. Headache.	9	4
13. Backache.	2	2
14. Loss of weight	12	28
15. Loss of strength.	11	16
16. Anorexia.	4	5
17. Griping	14	19
18. Tenesmus.	15	14
19. Abdomen tenderness	48	41

Conclusion. — Les relations entre l'amibiase, strictement commensale, la dysenterie franche et toute une gamme de symptômes qu'on a attribué à la présence de l'amibe, sont encore toujours obscures. L'amibien chronique, asymptomatique peut probablement subir des invasions d'amibes locales qui passent inaperçues.

D'autre part, l'amibien chronique peut manifester des troubles intestinaux et généraux, qui peut-être sont dus à des lésions locales et superficielles, quoique ces dernières puissent passer inaperçues.

La pathogenèse des amibiases hépatiques retardées s'explique d'une manière naturelle si on accepte la possibilité des invasions de la muqueuse intestinale réitérées chez l'amibien chronique.

L'amibiase chronique asymptomatique et la dysenterie franche représentent les extrêmes d'une échelle de syndromes, intestinaux et généraux, qui ne se laissent pas distinguer d'autres syndromes d'une étiologie non amibienne.

A. R. D. ADAMS (*Liverpool*) s'exprime de la façon suivante :

« To me it seems entirely unwarrantable to ascribe to an *E. hist.* bowel-infection an apparently limitless range of indeterminate symptoms, remote from the abdomen. One's credulity is stretched

beyond the limit when anything from headache and visual disturbances to sexual disorders and rheumatoid arthritis have been ascribed to an otherwise symptomless *E. hist.* infection, solely on the grounds that specific treatment of the latter allegedly relieved these troubles. »

R. ELSDON DEW (*Durban*) y ajoute : « perhaps the only thing the ameba has not been blamed for is pregnancy. Further, amebiasis became the « regular resort of the diagnostically destitute » and, —worse—it became a « money-maker for the medical mountebank. »

Et, en rendant hommage à E. BRUMPT : « ... depuis la guerre les médecins de la métropole ont une trop grande tendance à exagérer le rôle de l'amibe dysentérique et à méconnaître certaines maladies intestinales survenant chez des porteurs d'amibes non pathogènes (*E. dispar* E. Hartmann). *L'amélioration ou la guérison des malades par le chlorhydrate d'émétine ne suffit pas pour affirmer la nature amibienne de leur affection.*

Recommandations.

Pour faire avancer nos connaissances :

1. Vérification des examens de routine des selles par le laboratoire spécialisé (*e. a.* par frottis à l'hématoxyline, mesurage des kystes).
2. Recueillir des données aussi complètes que possible, comparables, d'amibiens et non-amibiens observés en clinique pour des troubles intestinaux (*e. a.* sigmoidoscopie, radiographie).
3. Recueillir des données anatomo-pathologiques du gros intestin, à la méthode de FAUST, des amibiens chroniques, morts à cause d'affections non intestinales.

SUMMARY

Two different opinions have been put forward as to the pathogenic action of the dysentery ameba: it is essentially commensal, or it is a pathogenic parasite. It may be admitted that the « minute » form is in a perfect equilibrium with its host and constitutes the « normal » condition. However, this commensalism may be interrupted by heavy invasions, stimulated and maintained by bacterial colitis; it is then a « total war ». There is also an insidious, almost imperceptible « cold war », during which the lesions are discrete and rapidly repaired by the host. Sometimes the ameba may attain the circulating blood and induce metastasis; these infiltrations will become pathogenic or not, according to the defense mechanisms and the general or tissular immunity.

LITTÉRATURE

- ADAMS (A. R. D.). — *Br. Med. J.*, 1953, 7, 1, 308.
Article anonyme. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1949, 52, 133.
BRUMPT (E.). — Précis de Parasitologie.
FAUST (E. C.). — *Am. J. Trop. Med.*, 1941, 21, 35.
JOHNSON (C. M.). — *Am. J. Trop. Med.*, 1941, 21, 49.
KUENEN (W. A.) et SWELLENGREBEL (N. H.). — *Zentralblatt f. Bakt.*
I. Orig., 1913, 71, 378.
MILLER (J. M.) et GILANI (A.). — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951,
45, 131.
SCHNEIDER (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, 53, 671.

ASPECTS CLINIQUES DE L'AMIBIASE

Par F. BLANC

Ce rapport ne peut prétendre qu'à l'établissement d'une nosographie amibienne appuyée sur les données de biologie, de physiopathologie et d'anatomo-pathologie les moins hypothétiques.

Nous nous efforcerons de classer et d'expliquer les faits cliniques innombrables et complexes de nature ou d'origine amibiennes qui se présentent dans la pratique de chaque jour et qui, aussi dissemblables et éloignés que peuvent l'être une diarrhée, une dyschésie, une hypertrophie hépatique douloureuse et fébrile, une dyspepsie, un abcès du poumon d'apparence primitive, un syndrome polyavitaminosique, etc., sont cependant reliés par le fil conducteur d'une pathologie générale amibienne.

Quelques grandes données sont à rappeler. Elles nous apparaissent certaines, positives sinon démontrées, en tous cas peu discutables pour qui envisage l'amibiase en médecin.

Si plusieurs amibes sont rencontrées dans l'intestin terminal de l'homme, une seule paraît douée de pouvoir pathogène, c'est *Entamoeba histolytica*.

Les appellations diverses et successives, imposées par une longue histoire parasitologique lentement déchiffrée et la multiplicité des amibes de l'homme, non moins lentement reconnues et différenciées, ont longtemps été et sont encore une cause de confusion.

Il est probable que le pouvoir pathogène d'*E. histolytica* est plus ou moins grand selon les échantillons (peut-être la taille : *E. nana*) et que quelques spécimens sont à tout jamais fixés dans le saprophytisme (*E. dispar*).

Les appellations classiques d'*Entamoeba dysenteriae*, variété
Bull. Soc. Path. Ex., n° 3, 1961.

tetragena et d'*Entamoeba dysenteriae*, variété *histolytica* donnaient à chacune des deux formes de l'amibe dysentérique un nom parfaitement convenable traduisant le pouvoir d'enkystement de l'une et le pouvoir pathogène de l'autre.

Mais ces dénominations sont tombées en désuétude et pour fuir toute ambiguïté, nous appellerons désormais l'amibe dans ses expressions pathogènes : *E. histolytica histolytica* forme pathogène et dans ses expressions commensales ou saprophytes (*) : *E. histolytica minuta* forme non pathogène.

Bien que morphologiquement et biologiquement très proche des multiples espèces telluriques libres et de différentes espèces parasites ou saprophytes des animaux, *E. histolytica minuta* est étroitement adaptée à l'intestin terminal de l'homme, hors duquel elle ne peut vivre.

Le « complexe pathogène amibien » ne comprend que l'homme et le milieu extérieur.

Le mode de contamination est simple, il se résume en l'ingestion du kyste apporté par l'eau de boisson, les aliments souillés ou les mains sales, il est donc d'une simplicité redoutable.

Les formes de résistance, les kystes, rejetés avec les déjections fécales, ne poursuivent aucun développement dans le milieu extérieur. Ils y demeurent d'autant mieux et plus longtemps fertiles que l'humidité et la chaleur nécessaires à leur conservation sont mieux assurées, ce que réalisent parfaitement les climats des régions tropicales et équatoriales, qui, toutes, représentent des territoires plus ou moins importants d'endémie amibienne. Les contaminations y sont à peu près inévitables, les recontaminations fréquentes.

Dans les régions tempérées, où les facteurs climatiques sont moins favorables à la survie des kystes, l'amibiase est demeurée sporadique sans tendance à se généraliser malgré des apports incessants.

(*) Nous préférons l'expression de saprophyte à celle de commensal avouant cependant que l'une et l'autre ne sont nullement satisfaisantes en ce qui concerne *Entamoeba histolytica* dans sa forme non pathogène.

Effectivement un commensal est un être qui vit à côté d'un hôte, profitant de ses aliments, de sa chasse, de sa pêche, des produits de son industrie mais sans se nourrir de la matière organique ou des sécrétions de son hôte.

Un saprophyte est un être, microbe ou protiste qui ne se développe pas dans l'organisme vivant et qui vit aux dépens des matières mortes. Les microbes de la putréfaction représentent des saprophytes typiques pouvant éventuellement devenir pathogènes par les poisons qu'ils sécrètent. Il est difficile de situer *Entamoeba histolytica*, forme non pathogène dans l'une de ces catégories mais son mode de vie incontestablement coprozoïtique la rapproche infiniment plus des saprophytes que des commensaux (Existe-t-il d'ailleurs des exemples de commensalisme en biologie humaine ?).

Nous ne sommes pas encore absolument fixés sur le mode de libération de l'amibe à partir du kyste ingéré.

E. histolytica minuta vit à la surface de la muqueuse colique dans le mucus qui la recouvre et dans la lumière intestinale au milieu du bol fécal. Elle phagocyte des débris alimentaires et des bactéries et se divise activement par scissiparité, puis s'enkyste après un certain nombre de divisions. Du kyste ingéré à la présence de kystes dans les selles 6 à 8 jours se sont écoulés (WALKER et SELLARDS).

Le tube digestif héberge désormais un germe n'exerçant aucune prédation, aucune action spoliatrice, irritative, toxique, en un mot dépourvu de tout pouvoir pathogène. Si le saprophyte ne porte à l'économie de l'hôte qui l'héberge aucun dommage, aucune réaction de l'hôte ne paraît s'exercer à son endroit. Le saprophytisme ne sera révélé que par la découverte de kystes à 4 noyaux dans les selles encore faut-il savoir que cette présence n'est pas permanente, l'élimination kystique obéissant à une rythmicité que traduisent des périodes muettes dont la durée atteint parfois 14 jours (MATHIS).

E. histolytica minuta comme tous les rhizopodes, est douée par sa division binaire d'un pouvoir de reproduction quasi illimité. Peut-être la sénescence, si l'apport extérieur ne se renouvelle pas, est-elle capable d'enrayer à la longue le développement de la lignée amibienne. Le saprophytisme amibien du bol fécal peut donc persister indéfiniment pour peu que les conditions physico-chimiques et biologiques du milieu intestinal lui soient favorables, ou que, ce qui est banal dans les régions d'endémie, les réinfestations kystiques venues de l'extérieur le renouvellent.

Dans les régions tempérées où la permanence des réinfestations n'est pas assurée, la stérilisation du saprophytisme amibien peut se voir au bout de quelques mois ou de quelques années, mais même dans ces régions ses persistances indéfinies ne sont pas rares. MATHIS avait invoqué, pour expliquer cette éventualité, la possibilité d'une auto-infestation comme dans l'oxyurose.

Cette conception d'un strict saprophytisme colique par *E. histolytica minuta*, simple culture dans le milieu fécal et le mucus ne s'accompagnant d'aucune lésion pariétale, d'aucun signe clinique, réalisant le « Porteur sain de kystes » (MATHIS), « L'Amibiase-infestation » (F. BLANC), n'est pas acceptée par tous les auteurs. Il est cependant un fait biologique et clinique vérifiable aisément tous les jours, difficilement réfutable : de nombreux individus qui éliminent des kystes à 4 noyaux n'ont jamais présenté le moindre signe ou symptôme d'amibiase colique, et n'en présenteront jamais, d'autres, non moins nombreux, éliminent des kystes pendant des années avant de devenir des malades.

A l'opposé de cette opinion, WENYON et O'CONNOR pensent qu'il n'y a pas de saprophytisme véritable, des lésions coliques très discrètes étant toujours trouvées lors de vérifications nécropsiques fortuites chez les porteurs de kystes (FAUST).

C'est là un sujet de discussions qui n'est pas que doctrinal, car il domine la capitale question de la modalité du traitement préventif des rechutes et de la prophylaxie médicamenteuse de l'amibiase.

C'est à partir de cette infestation du bol fécal et du mucus par *E. histolytica minuta*, que se produisent les inoculations de la paroi colique quand, sous des influences locales ou générales diverses, ses résistances défaillent. La grande loi de pathologie générale qui veut que les organismes se défendant mal soient volontiers envahis par les agents d'agression morbides se vérifie, le saprophytisme devient un parasitisme, l'infestation une maladie.

Toutes les adultérations, fragilisations, pertes d'intégrité physique et fonctionnelle de l'épithélium colique normalement infranchissable à l'amibe sont autant de causes favorisantes de l'amibiase-maladie : colites microbiennes banales ou spécifiques, intoxications médicamenteuses à déterminisme colique (purgations, mercure, sel d'émétine, etc.), perturbations vaso-motrices et neuro-végétatives, plus rarement traumatismes péritonéaux lors d'interventions chirurgicales, etc.

A la première place de ces causes locales ou générales se situe l'infection microbienne banale ou spécifique du côlon. Sévère et durable, elle permet les inoculations amibiennes pariétales massives qui sont à la base des amibiases coliques graves par l'importance de leur symptomatologie fonctionnelle et de leurs signes physiques et par leur tendance à l'évolution prolongée ou à la rechute à court terme. C'est cette fréquence des colites microbiennes qui explique l'incidence et la gravité des amibiases coliques dans les régions tropicales. Il sied ici de remarquer que l'autochtone plus ou moins immunisé à l'endroit des colites microbiennes par les atteintes multiples subies tout au long de son existence est, infiniment moins que l'Européen importé, une victime de la maladie amibienne et que, s'il demeure un redoutable semeur de kystes, il est bien moins souvent un malade. L'importance épidémiologique de ce fait ne saurait échapper.

Les mouvements vaso-moteurs dus au froid, les intoxications alimentaires au sens le plus large du terme sont les autres causes locales les plus fréquemment rencontrées. Sans gravité, de brève durée, elles se soldent par des pénétrations pariétales amibiennes peu nombreuses, non réitérées. L'épisode morbide sera sans gravité et de courte durée, sans tendance à la rechute rapprochée. C'est là, avec des exceptions toutefois, le fait de l'amibiase autochtone.

Les causes de débilitations générales : paludisme viscéral évolutif,

tuberculose, syphilis, troubles nutritionnels (sauf l'avitaminose PP₁, ne paraissent pas intervenir dans le déterminisme des amibiases coliques graves, et, si tant est qu'elles interviennent, leur action n'est jamais au premier plan.

L'éthylisme est par contre un facteur très important de gravité très souvent retrouvé dans les amibiases de longue durée.

La morphologie et les caractères biologiques de l'amibe ayant pénétré la paroi colique sont modifiés. La forme pathogène *E. histolytica histolytica* est plus grande, plus agile que la forme non pathogène, elle est en division active, phagocyte les globules rouges et a perdu son pouvoir d'enkystement.

Tous ces profonds changements qui traduisent l'adaptation à la vie parasitaire ne sont ni progressifs, ni lentement acquis, ce qui se concevrait facilement : ils sont au contraire soudains, quasi instantanés, comme une véritable mutation. Aucune des explications données de ce phénomène singulier n'est ni claire, ni satisfaisante.

E. histolytica histolytica, forme pathogène franchit la barrière épithéliale en passant entre les cellules de revêtement, pénètre activement dans la sous-muqueuse, frappant de mort tous les éléments tissulaires à son contact, déterminant un abcès, un afflux leucocytaire local ajoute à la tension de l'abcès qui s'ouvre enfin dans la lumière intestinale.

A l'abcès succède l'ulcération où l'amibe poursuit son action nécrosante. La lésion fondamentale de l'amibiase est constituée.

C'est là la seule expression de l'agressivité de l'amibe. L'amibe ne peut faire que de la nécrose, là se borne son pouvoir pathogène. Mais, abcès nécrotique et ulcération siègent dans la paroi d'un organe creux, anatomiquement et fonctionnellement complexe, sécrétoire, mobile, absorbant, richement innervé et vascularisé, au contenu extraordinairement septique, et vont commander à tout un ensemble de désordres : douleurs diverses (tranchées, coliques, épreintes), hémorragies, mucorrhée, perturbations neuro-végétatives locales ou à distance qui, se combinant diversement, donnent à l'amibiase colique ses différentes physionomies cliniques.

Les ulcérations récentes engendrent surtout des syndromes cliniques où dominent les phénomènes douloureux, les hémorragies, la mucorrhée. Nombreuses et étendues, elles seront responsables des syndromes dysentériques typiques. Plus rares, plus limitées, elles commandent à des états morbides moins nets, plus simplement diarrhéiques.

L'amibe est dans la paroi colique et y demeure. Par voie portale où elle accède par nécrose vasculaire dans le fond de l'ulcération, elle peut atteindre le foie et y exercer son activité nécroisante.

L'amibiase est cantonnée au couple colo-hépatique. Seule une

défaillance du filtre hépatique peut permettre le passage de l'amibe. Le poumon, filtre secondaire joue alors son rôle. C'est au niveau de son parenchyme que les phénomènes de nécrose cellulaire, dus au contact direct de l'amibe, se produiront alors, créant l'abcès du poumon. Si, par un hasard extraordinaire, l'amibe après avoir franchi la barrière hépatique, passe encore la barrière pulmonaire, elle ne pourra donner que de grossiers abcès au niveau du parenchyme où elle embolisera (cerveau, reins, etc.), et de telles atteintes seront nécessairement très rares.

La durée de la colite amibienne est extrêmement variable. Elle dépend de la durée et de la gravité de la méiopragie colique, de l'état antérieur du côlon, de la valeur de la thérapeutique instituée. A la mort de l'amibe le processus nécrotique s'arrête, l'ulcération demeure, torpide, une riche flore microbienne pullulant dans ses parois anfractueuses et retardant une guérison qui n'est obtenue, plus ou moins lentement, que par cicatrisation conjonctive, la complexité de la paroi colique s'opposant à une régénération tissulaire intégrale.

Les ulcérations déshabitées de leurs amibes et les lésions cicatricielles indélébiles qui les suivent peuvent commander à un ensemble plus ou moins important de symptômes fonctionnels et de signes physiques :

a) Perturbations du transit intestinal de cause directement anatomique, mais bien plus fréquemment fonctionnelle d'origine neuro-végétative ;

b) Troubles avitaminosiques par difficulté de l'absorption, fuite vitaminique ou compétition microbienne ;

c) Phénomènes de répercussivité à distance (gastriques, vasculaires, etc.).

La combinaison variable de ces troubles réalise des tableaux cliniques composites et souvent difficiles à reconnaître et à différencier de ceux entraînés par les ulcérations actives. Il va sans dire que ces tableaux seront d'autant plus importants que les ulcérations et leurs cicatrices seront plus nombreuses. Des ulcérations rares pouvant être cliniquement muettes.

Par ailleurs, tant que durera la tenace infestation de nouvelles agressions du côlon seront toujours possibles et ce, d'autant plus facilement qu'un côlon parsemé de cicatrices plus ou moins nombreuses, plus ou moins importantes, a perdu son intégrité fonctionnelle et se défend nécessairement moins bien qu'un côlon normal et que les ulcérations non entièrement guéries entretiennent l'infection microbienne, cause essentielle de la méiopragie colique.

Au terme de ces quelques réflexions l'amibiase nous apparaît ce qu'elle est réellement : une maladie phylogénétiquement très

simple, voire grossière, située au plus bas de l'échelle nosologique, une maladie primitive au sens que NICOLLE donnait à cette expression. Étroitement confinée par l'anatomie au couple colo-hépatique qu'elle peut rarement déborder vers l'appareil pleuro-pulmonaire et plus exceptionnellement vers d'autres organes, l'amibiase est essentiellement l'effraction d'une paroi colique le plus souvent déjà malade et qui se défend mal par un parasite à peine différencié au pouvoir pathogène limité à la seule nécrose de contact.

Malgré ces caractères restrictifs, l'amibiase s'avère cliniquement et plus encore évolutivement compliquée.

Elle n'est pas, comme on l'a dit si souvent, une maladie d'emblée chronique aux rechutes fréquentes. Elle est d'abord une infestation cliniquement silencieuse, tenace, de longue durée, souvent définitive. Elle est ensuite, éventuellement une succession d'accidents pathologiques locaux strictement coliques, plus ou moins nombreux, de survenue imprévisible, d'expressions cliniques diverses, de durée variable, tous susceptibles de léser définitivement l'intestin terminal et de se compliquer de métastases hépatiques.

L'évolution de l'amibiase ne peut obéir à aucune loi, à aucune règle fixe. Il n'y a pas dans l'amibiase d'infestation, d'incubation, d'état aigu, d'état chronique, de rechutes selon les acceptions habituellement données à ces expressions.

On ne peut parler d'infestation amibienne comme on parle d'infestation paludéenne ou d'infection tuberculeuse ou brucellienne. Ce n'est pas dans un gîte viscéral profond, ganglionnaire, splénique ou médullaire comme c'est l'occurrence pour un « corps bleu » de Short, un bacille de Koch, une brucella, que demeure l'amibe pendant les silences cliniques, mais bien dans le bol fécal et le mucus à l'abri de toutes réactions de défense de l'organisme, c'est-à-dire pratiquement dans le milieu extérieur, mais un milieu extérieur protégé.

Qu'est-ce que l'incubation de l'amibiase ? Quelle est sa durée ?

Tel sujet pendant des années éliminera des kystes à 4 noyaux avant de devenir un malade, tel autre présentera des troubles colitiques graves dès les premiers instants de sa contamination (éventualité extrêmement banale en Asie Tropicale, où le même aliment souillé apporte des kystes à 4 noyaux et le microbe de la colite).

Les rechutes sont commandées par les mêmes mécanismes pathogéniques que les atteintes initiales. Les réactions de l'organisme antérieurement frappé ne diffèrent en rien de celles de l'organisme neuf. Rien qui puisse faire envisager immunité ou prémunition ne peut être cliniquement constaté. L'accident initial colique ne diffère en rien anatomiquement et pathogéniquement des rechutes plus ou moins nombreuses, plus ou moins espacées, qui pourront le suivre. Le terrain

sera toujours le même, le parasite renouvelé à la source de l'infestation, ne manifestera jamais le vieillissement générateur de modalités cliniques torpides.

Même la division simple en formes aiguës et chroniques est inadéquate quand on veut l'appliquer à l'amibiase.

Qu'est-ce qu'une amibiase colique aiguë ?

Est-ce une amibiase à la symptomatologie fonctionnelle et aux signes physiques graves, qui, évoluant en quelques jours ou quelques semaines, doit être opposée à l'amibiase colique chronique aux signes et symptômes moins bruyants et dont l'évolution s'étale sur des mois, voire des années ?

Il est certes des amibiases coliques dysentériques ou diarrhéiques à la symptomatologie fonctionnelle marquée et aux signes physiques importants qui évoluent en quelques jours. Elles représentent d'authentiques amibiases aiguës.

Il est d'autre part des états coliques amibiens aux signes physiques à peu près nuls, aux symptômes fonctionnels discrets aisément tolérés pendant parfois plus de vingt ans. Les dyschésies entrent parfaitement dans ce cadre. Ce sont là réellement des amibiases qui méritent l'appellation de chronique.

Mais il est des amibiases et combien nombreuses en régions tropicales (nous n'osons écrire les plus nombreuses) qu'il est impossible de classer raisonnablement dans ce diptyque acuité-chronicité. Où situer la dysenterie aiguë, voire même suraiguë (plus de 20 selles, douleurs abdominales très vives), si banale en Extrême-Orient, qui, littéralement cachectisante, va évoluer pendant des semaines, voire des mois, sinon plus d'une année, résistant aux thérapeutiques ou à peine influencée par elles ? Comment dénommer cette forme gravissime ? Amibiase colique chronique ou amibiase colique aiguë ? Si l'acuité des symptômes appelle l'adjectif aigu, la longue évolution commande l'adjectif chronique. Et les mêmes réflexions pourraient être faites à propos de certains états diarrhéiques graves.

Classer sous la même rubrique chronique la dysenterie qui évolue inexorablement pendant 12 mois, la diarrhée au long cours avec lente dénutrition et la dyschésie allègrement tolérée pendant 20 ans est paradoxal.

Il n'est pas davantage satisfaisant pour l'esprit de mettre côte à côte dans les formes aiguës une diarrhée qui se porte sur pied et guérit en trois jours et la dysenterie qui, pendant plus d'un an, tourmente un grabataire.

Jusqu'au test étiologique qui est en défaut. Il n'est pas possible de concevoir une classification de quelque valeur pratique basée sur les différentes formes amibiennes, les états aigus étant caractérisés par la présence d'amibes hématophages dans les selles, les états

chroniques par la présence des formes non hématophages ou kystiques, les états séquellaires par l'absence de toute forme amibienne.

La présence d'amibes hématophages dans les selles signifie qu'il existe quelque part dans la paroi colique un processus ulcératif en activité, ce qui est aussi bien le fait de l'amibiase la plus suraiguë que de la plus torpide.

Cette présence de l'amibe hématophage n'est d'ailleurs pas toujours confirmée aisément par le laboratoire et, sans être contingente, elle n'est pas indispensable à l'affirmation d'une étiologie amibienne au cours de certains états qui, cliniquement s'imposent comme amibiens.

Quant aux kystes à 4 noyaux et aux formes non hématophages, leur présence traduit une infestation amibienne, elle n'affirme pas péremptoirement la nature amibienne d'un état intestinal chronique qui peut être dû à toute autre cause. Nous savons d'ailleurs l'existence des phases muettes dans l'émission des kystes et la relative créance à accorder au résultat négatif d'examen non répétés en série.

Dans les traités de médecine tropicale ou de médecine interne, au chapitre de l'amibiase, les grandes divisions anatomiques en amibiase colique, hépatique, pulmonaire se retrouvent toujours, nécessairement. Les aspects cliniques relativement simples des localisations hépatiques et pulmonaires sont désignés avec clarté — encore que la précision ne soit pas toujours idéale en ce qui concerne l'amibiase hépatique dont le stade lésionnel n'est nullement déterminé par les expressions de congestion du foie, d'hépatite pré-suppurative — mais la plus grande confusion règne trop souvent à propos des aspects cliniques et des modalités évolutives de l'amibiase colique. Les acceptions accordées aux mots aigu, chronique, séquelles sont variables sans netteté. Chaque auteur a son vocabulaire. Le paragraphe dit des « complications » clôt le chapitre et renferme à côté des manifestations morbides dûment amibiennes : cutanées, spléniques, cérébrales, etc., des états pathologiques tels que néphrites, bronchites, etc., qui pour beaucoup d'entre eux n'ont jamais rien eu à voir avec l'amibe dysentérique.

Cette absence de rigueur rend difficiles et souvent vaines les discussions à propos de pathologie et de thérapeutique amœbologiques. Beaucoup d'auteurs ne se comprennent pas qui ne parlent pas la même langue.

Il serait éminemment souhaitable qu'une codification de la nosologie et de la nosographie amibiennes soit envisagée. Ce qui a été fait pour la lèpre doit pouvoir l'être pour l'amibiase.

A chaque manifestation morbide due au bacille de Hansen une appellation plus ou moins longue mais toujours simple peut être accolée. Non seulement elle désigne sans ambiguïté l'aspect clinique

et la modalité évolutive, mais elle implique, dans une large mesure, le pronostic et les indications thérapeutiques.

Il est, pensons-nous, possible d'obtenir des précisions d'un ordre comparable en matière d'amibiase.

Quatre problèmes sont en fait à considérer.

Seuls les deux premiers, difficiles, méritent un long développement.

Nous envisagerons ainsi successivement :

Les aspects cliniques et la nosographie de l'amibiase colique ;

Les aspects cliniques et la nosographie de l'amibiase hépatique ;

Les aspects cliniques et la nosographie de l'amibiase pleuro-pulmonaire et plus largement respiratoire ;

Les aspects cliniques et la nosographie de l'amibiase extra-colo-hépto-respiratoire.

Aspects cliniques et nosographie de l'amibiase colique.

Un système de références à partir des caractéristiques séméiologiques, évolutives, anatomiques les plus simples et les moins discutables peut permettre d'individualiser avec le maximum de précision accessible à la clinique et à la biologie quelque moment que ce soit de l'amibiase colique et de le situer à sa place exacte dans une classification cohérente.

Une amibiase colique peut parfaitement être définie par :

a) son mode d'apparition :

— première atteinte ;

— rechute éloignée de l'atteinte précédente ;

— rechute rapprochée de l'atteinte précédente.

b) Sa symptomatologie fonctionnelle prédominante :

— diarrhée ;

— dysenterie ;

— dyschésie.

c) Sa durée brève ou longue.

Des caractères secondaires sont susceptibles le cas échéant d'apporter une précision complémentaire :

— origine géographique ;

— limitation du côlon ou extension au foie ;

— prédominance des ulcérations, cœcale, rectale, transverse, bi-polaire ;

— particularité clinique marquante :

douleurs excessives,

avitaminose secondaire,

association microbienne spécifique, etc.

De ces coordonnées la plus importante est la durée.

Les amibiases coliques évoluant d'une seule poussée prolongée ou procédant par rechutes à court terme, voire subintrantes, sont souvent des amibiases graves par l'importance de leur symptomatologie fonctionnelle diarrhéique ou dysentérique.

A cette gravité clinique s'ajoute essentiellement pour les formes dysentériques l'entrave que leur modalité évolutive apporte à la mise en jeu d'une thérapeutique efficace. L'amibiase de longue durée ne peut recevoir les traitements spécifiques suffisamment prolongés qu'elle requiert mais qu'interdit la toxicité des amebicides. La rechute à très court terme (moins de 30 jours) ne peut bénéficier d'un traitement spécifique répété qui se heurte à la toxicité accumulative du traitement précédent (nous rappellerons que l'élimination de l'émétine demande 45 jours).

Les amibiases coliques de brève durée sont au contraire, le plus souvent des amibiases bénignes par la discrétion de leur symptomatologie fonctionnelle. Leur modalité évolutive n'apporte aucun obstacle à l'administration des traitements spécifiques.

Le défaut d'une telle nosologie et d'une telle classification réside dans la multiplicité des formes dénombrées et dans les appellations peut-être trop détaillées. Mais est-il possible de faire autrement et peut-on reprocher la recherche d'un maximum de précision ?

Dire d'une amibiase colique qu'elle est de première atteinte, diarrhéique sans participation hépatique, de brève durée d'origine autochtone ou qu'elle est de rechute rapprochée, dysentérique, avec participation hépatique, de longue durée, d'origine indochinoise est aussi satisfaisant pour l'esprit et singulièrement plus précis et plus évocateur que de parler d'amibiase aiguë ou de dysenterie amibienne chronique sans plus.

Les états coliques séquelles chez les amibiens et les manifestations à distance de l'amibiase colique ou de ses séquelles complètent cette nosographie.

Nous ne pouvons décrire tous les aspects cliniques de l'amibiase colique. Ce serait fastidieux, sans intérêt véritable, singulièrement hors des proportions de ce travail. Le nombre de ces aspects est théoriquement et pratiquement considérable, mathématiquement déterminé dans notre classification.

Nous rappellerons brièvement quelques-uns d'entre eux parmi les plus importants.

Amibiases coliques de brève durée à forme diarrhéique ou dysentérique.

Les amibiases coliques de brève durée sont aussi bien des premières atteintes que des rechutes. Dans ce dernier cas, elles surviennent au moins 45 jours, parfois bien davantage, après l'atteinte initiale ou la rechute antérieure.

Elles peuvent procéder du mode dysentérique ou du mode diarrhéique. Leur symptomatologie fonctionnelle et leurs signes physiques sont modérés, sans rien d'excessif ni de menaçant. Elles ne présentent, du fait de leurs conditions d'apparition et d'évolution aucune difficulté dans l'établissement et la poursuite de la thérapeutique spécifique, qui ne rencontrent pas l'écueil de la toxicité accumulative médicamenteuse.

Elles sont plus fréquentes en Afrique du Nord et en Afrique Noire qu'en Asie des moussons.

Leur pathogénie est des plus simples. Sous l'influence de causes labiles et sans caractère de gravité (et qui sont loin d'être toujours retrouvées) : intoxication alimentaire, action du froid, atteintes microbiennes discrètes, etc., l'intégrité fonctionnelle et organique des parois coliques est transitoirement adultérée ; les défenses spontanées amoindries ne s'opposent plus à la pénétration de l'amibe venant du bol fécal et qui acquiert des propriétés nouvelles. La maladie amibienne est installée, elle sera bénigne et de durée relativement brève.

La forme diarrhéique est assez souvent, non toujours l'apanage d'une première atteinte.

Le début est difficile à reconnaître et à bien fixer. Une sensation de flatulence avec pesanteur gastrique et émission d'une selle plus copieuse et molle que d'habitude ouvre la scène. L'appétit est conservé. Cet état dure quatre à cinq jours puis s'installe une diarrhée d'importance moyenne 2 à 8 selles par jour et dans certains cas extrêmes assez rares, 15 à 20.

Ces selles diarrhéiques revêtent des aspects variables minutieusement décrits par les vieux auteurs coloniaux :

— selles avec glaires apparentes, tantôt de couleur bilieuse, tantôt brunâtres, séreuses, à l'aspect d'œufs brouillés, sirupeuses, etc. ;

— selles de diarrhée brune ;

— selles lientériques bilieuses ayant l'apparence d'herbes hachées menu où se distinguent quelques îlots translucides et brillants de mucus ;

— selles banalement liquides et fécales (probablement les plus fréquentes).

Ces selles, quel qu'en soit l'aspect, sont émises sans aucune douleur notable.

Le malade ne ressent rien qu'une impression de contusion pariétale abdominale, parfois une vague douleur gêne plus que douleur au niveau de l'hypocondre droit et plus rarement un léger degré d'asthénie psychique.

A l'examen physique, tous les grands appareils sont indemnes : cœur, poumons, système nerveux. A la palpation de l'abdomen, on peut percevoir un cadre colique discrètement mollasse au niveau du cæcum et du sigmoïde, un peu douloureux, un peu gargouillant et quelquefois, ce qui est fort précieux pour le diagnostic, un foie légèrement hypertrophié, nettement douloureux à l'ébranlement.

Cet ensemble fonctionnel et physique, ces caractères coprologiques n'ont rien de très original, n'imposent pas le diagnostic et l'on comprend très bien que de telles amibiases coliques puissent être méconnues et essentiellement en France métropolitaine.

Quels éléments au tableau clinique peuvent orienter vers un diagnostic amibien ?

Lors d'une première atteinte : rien.

Lors d'une rechute : le fait de la rechute elle-même.

La note hépatique douloureuse est toujours à prendre en grande considération.

La position pratique est, outre-mer, de penser systématiquement à l'amibiase devant tout état diarrhéique quelle qu'en soit la durée, et, en France métropolitaine, de penser à l'amibiase devant tout syndrome diarrhéique apyrétique dont l'étiologie n'est pas immédiatement évidente et qui ne guérit pas en quelques jours.

C'est en dernière analyse, l'examen microscopique qui assure le diagnostic d'amibiase colique à forme diarrhéique. Cet examen n'est pas difficile. Il est toujours payant à condition de savoir le faire et de rechercher patiemment l'amibe là où elle se trouve : dans la glaire, le mucus, qui existent toujours en quantité plus ou moins importante.

Si, pour des raisons contingentes, l'examen microscopique ne peut être établi, le traitement par l'émétine a toute sa valeur de thérapeutique d'épreuve. Il permet réellement l'établissement du diagnostic. En quelques jours le syndrome cède franchement, l'amibe pathogène ayant été détruite par l'amœbicide, la preuve est apportée. Les abiotiques ou les sulfamides si souvent employés dans de telles occurrences entraînent une guérison indirecte et qui ne se maintient pas longtemps. L'amibiase est méconnue... jusqu'aux nouveaux épisodes morbides.

La durée du syndrome diarrhéique est brève. En 10 à 20 jours, sans traitement, tout peut rentrer dans l'ordre et, aussi insidieusement qu'il était survenu, le syndrome disparaît laissant le plus souvent après lui, un dysfonctionnement intestinal que caractérise l'émission quotidienne de deux ou trois selles non moulées. Au bout de quelques semaines ou de quelques mois, une rechute sur le même type diarrhéique ou sur le mode dysentérique surviendra, à moins que l'installation plus ou moins bruyante d'une atteinte hépatique ne vienne affirmer la nature amibienne de l'état diarrhéique.

Correctement traitée par un amœbicide diffusible, l'amibiase diarrhéique cède très vite et n'a pas de tendance à la rechute rapprochée.

La dysenterie franche, typique, modèle des descriptions des livres classiques n'est pas, tant s'en faut, la plus fréquente des manifestations coliques de l'amibiase.

Deux éléments constituent le syndrome dysentérique :

- les douleurs abdominales,
- les selles sanglantes.

A ces deux éléments s'ajoute, plus rarement qu'on ne le croit, le ténésme.

Pas plus que dans la forme diarrhéique, on ne saurait parler d'incubation.

Le début est également difficile à bien préciser. Des troubles dyspeptiques, plénitude gastrique, flatulence post-prandiale ouvrent la scène et une selle matutinale, copieuse, liquide, vient souvent compléter ce tableau. C'est le dévoiement matutinal, la dyspepsie douloureuse avec selles lientériques chaudes des vieux Auteurs. Après quelques jours de cet état, le syndrome dyspeptique s'efface et les matières fécales sont peu à peu remplacées par le mucus ou le sérum sanglant. La dysenterie est constituée.

Quelquefois, c'est après une courte phase (4 à 5 jours) de constipation opiniâtre, qu'une déjection typiquement dysentérique est émise. La dysenterie s'est installée d'emblée.

Symptomatologie fonctionnelle. — La douleur est étendue à tout l'abdomen, contusion, non douleur vraie, un peu plus marquée que dans la forme diarrhéique, c'est le « uncomfortable abdomen » des Britanniques parfaitement toléré et n'empêchant pas l'activité physique. Puis, la douleur se précise, fixe et permanente, étendue à l'intégralité du cadre colique qu'elle dessine. Sur ce fond de douleur permanente, se greffent des paroxysmes douloureux lors des évacuations. Ces douleurs « expulsives » ne naissent que rarement au niveau du cæcum « Elles ne viennent pas de bien haut » (GRALL) contrairement à ce qui se passe dans la bacillose dysentérique. Après l'élimination le bas-ventre reste longtemps endolori.

Le ténesme, qui est la permanence de la douleur au niveau du sphincter anal avec sensation de corps étranger rectal entraînant des efforts d'expulsion incessants, est relativement rare du moins chez l'adulte.

Tous les phénomènes douloureux de l'amibiase colique à forme dysentérique sont bien moins marqués que ne le disent les livres classiques. Ils sont le plus souvent tolérables alors que dans la dysenterie bacillaire, ils sont atroces.

Par ailleurs, l'état général est bien conservé, le sommeil possible, l'appétit normal, l'apyrexie complète avec parfois une légère instabilité thermique, montée vespérale d'un demi-degré.

Signes physiques. — Le faciès est pâle, un peu terreux, bistré et ne s'impose pas à l'attention.

A la palpation de l'abdomen, le cadre colique est aisément perçu, entrant en érection sous la main qui palpe, douloureux dans son ensemble, souvent remarquablement douloureux au point de MacBurney et à son symétrique le point de Manson.

Le foie peut être hypertrophié et douloureux à l'ébranlement, il peut être aussi bien de dimensions normales et indolore.

Tous les grands appareils sont rigoureusement indemnes : cœur, poumons, système nerveux.

Laboratoire. — En dehors de l'examen de selles dont nous parlerons plus bas, les habituelles investigations de laboratoire sont sans grand intérêt. Le sang est normal en qualité et en quantité ; les urines sont chimiquement normales : l'azotémie et la glycémie sont normales. *Dans une amibiase colique sans atteinte hépatique, la vitesse de sédimentation des hématies est rigoureusement normale.*

Coprologie. — Il est banal de voir des syndromes dysentériques amibiens dont le nombre des évacuations quotidiennes ne dépasse pas six selles par 24 heures, plus rarement dix à douze : à plus de trente selles, une association bacillaire peut être envisagée.

Les selles sont :

- muco-sanglantes,
- séro-sanglantes,
- muco-sanglantes et fécales tout à la fois (les plus fréquentes).

Les selles muco-sanglantes ont été comparées à du frai de grenouilles, du blanc d'œuf. Quand on examine à la loupe un fragment de selles muco-sanglantes, il apparaît constitué de 3 parties : une partie foncée centrale encadrée par deux bandes claires, rosées, le tout ayant vaguement l'aspect d'un ruban. C'est dans la partie centrale que se rencontrent les leucocytes et les amibes souvent innombrables.

Les selles séro-sanglantes sont constituées de sérum teinté de

sang en totalité (nous avons vu des malades traités pour hémorragie intestinale).

Quant aux selles fécales et muco-sanglantes, elles sont composées en proportion inégale de déjections fécales et de mucus sanglant.

Chez le même malade, les évacuations se modifient dans une journée et les différents types de selles peuvent se succéder irrégulièrement.

Ni la bacilliose dysentérique, ni les protozooses intestinales, ni les intoxications alimentaires ne donnent un tableau de dysenterie de gravité moyenne comparable à celui que nous venons de décrire. Le diagnostic différentiel de l'amibiase dysentérique est théorique.

Le diagnostic positif s'impose. L'examen microscopique des selles le confirme toujours, sans aucune difficulté, s'il est pratiqué par un biologiste quelque peu habitué à cette recherche simple. Les amibes mobiles, à ectoplasme différencié, chargées de globules rouges, sont toujours aisément vues à l'examen direct. Les colorations sont des procédés de démonstration, nullement de recherche.

La rectoscopie dans une amibiase dysentérique bénigne est complètement inutile, elle n'apporte aucun renseignement que la clinique n'ait pu donner et elle est toujours plus ou moins douloureuse (*).

Évolution. — Le syndrome dysentérique est rapidement amélioré par l'émétine. Au troisième ou quatrième jour, les selles diminuent de nombre, reprennent partiellement puis intégralement leur caractère fécaloïde.

Il n'est pas rare de voir, en fin de cure, un état diarrhéique moyen s'installer, de durée variable et qui se corrigera en quelques jours. C'est la « diarrhée de retour » des vieux Auteurs. Cette diarrhée traduit la réponse du côlon à l'imprégnation émetinienne et doit être tenue pour un signe précoce de toxicité accumulative. Elle n'est pas d'ailleurs constante.

(*) Cette affirmation dépasse dans une certaine mesure notre pensée et nous croyons devoir préciser. Si dans un syndrome diarrhéique ou dysentérique dûment authentifié comme amibien la rectoscopie est pratiquement inutile, il n'en est pas de même dans un syndrome dysentérique cliniquement rapporté à l'amibiase et qui ne cède pas au traitement. La rectoscopie est alors indispensable. Elle confirmera l'amibiase par la découverte d'ulcérations typiques au niveau desquelles l'amibe sera aisément recueillie et elle éliminera le redoutable diagnostic de néoplasme recto-sigmoïdien dont une des expressions cliniques les plus habituelles est la diarrhée qui dure ou le syndrome dysentérique (18 cas reconnus en 10 ans).

La présence d'amibes innombrables dans un syndrome dysentérique que n'améliore pas le traitement doit également inciter à la rectoscopie. Il est banal de rencontrer des amibiases évoluant sur des néo-rectaux caractérisées par l'abondance considérable des parasites et l'absence d'action de toute thérapeutique spécifique. Là encore la rectoscopie a sa plus grande valeur.

Plus souvent le retour du transit normal est précédé d'une brève phase de constipation.

La guérison est la plupart du temps maintenue et les rechutes n'apparaissent que tardivement.

Non traité, le syndrome dysentérique se modifie en deux ou trois semaines. Les selles changent de caractère, deviennent diarrhéiques, deux ou trois selles molles, liquides, discrètement sanglantes et glaireuses par intermittence seront quotidiennement émises. Elles alterneront assez souvent avec de courtes phases de constipation opiniâtre. L'abdomen demeure douloureux particulièrement au niveau des angles coliques du cæcum et du sigmoïde. Ce dysfonctionnement est bien toléré du malade qui ne s'en inquiète pas. Il est susceptible de s'améliorer jusqu'à un retour à peu près normal du transit. Il est alors possible de parler de guérison spontanée. Mais la plupart du temps la perturbation du transit persiste jusqu'à l'imprévisible mais inévitable rechute dysentérique ou diarrhéique. L'atteinte hépatique plus ou moins bruyante, vient quelquefois compliquer ces états intestinaux méconnus et permettre le diagnostic rétrospectif. Le traitement spécifique est toujours efficace à quelque moment de l'évolution qu'il soit entrepris.

Formes cliniques. — La localisation des ulcérations coliques permet d'individualiser :

- une forme bi-polaire,
- une forme transverse,
- une forme rectale,
- une forme cæcale.

La forme bi-polaire est celle que nous venons de décrire.

La forme transverse est caractérisée par une symptomatologie fonctionnelle peu marquée, des selles peu nombreuses. Elle est souvent méconnue et volontiers compliquée de métastases hépatiques.

La forme rectale est caractérisée par le ténesme à irradiation vésicale susceptible d'entraîner des erreurs de diagnostic. Elle se voit volontiers chez l'enfant. Le toucher rectal révèle une muqueuse boursouflée et granuleuse. La rectoscopie est extrêmement pénible et il vaut mieux l'éviter. Des hémorroïdes et un prolapsus muqueux sont des complications fréquentes. *Lors des ténesmes les plus vifs, les plus intenses, le sphincter est parfaitement continent et il n'y a jamais de perte involontaire des matières, jamais de béance de l'anus, comme dans une dysenterie bacillaire.*

L'extension à la marge de l'anus et du périnée du processus ulcératif, est une complication redoutable, heureusement très rare.

Mal traitée, parce que méconnue, la rectite amibienne peut se compliquer très exceptionnellement de rétrécissement amibien. La

striction est bas située, à moins de 7 cm. et aisément accessible au doigt.

La forme cæcale. — Elle est exceptionnelle dans les amibiases diarrhéiques. Elle est dans l'ensemble assez rarement rencontrée. Sa connaissance est d'une importance primordiale.

La prédominance droite des douleurs avait été remarquée depuis fort longtemps par les médecins coloniaux (ROUX, CHEVALLIER, SEGUIN) et l'existence de lésions appendiculaires fréquentes (DEEKS, CHALMERS, LE DANTEC) avait même fait envisager la possibilité d'une appendicectomie susceptible de supprimer un réservoir de virus.

Deux types d'amibiases cæcales peuvent être décrits :

- L'amibiase cæcale à forme pseudo-appendiculaire.
- L'appendicite amibienne vraie.

Amibiase cæcale à forme pseudo-appendiculaire.

Après un bref stade de diarrhée ou de dysenterie sans caractère de gravité particulier, apparaît brutalement une douleur atroce, réellement anormale par son intensité, de la fosse iliaque droite. Le diagnostic d'appendicite aiguë généralement accepté sans discussion conduit à l'acte opératoire dont nous verrons dans un instant les redoutables conséquences immédiates.

Un examen clinique soigneux et attentif permet toujours de reconnaître l'amibiase cæcale dans sa forme pseudo-appendiculaire :

- le malade est généralement apyrétique,
- il n'existe pas de défense et de contraction musculaire véritable,
- la douleur n'est pas exquise en un point précis, mais au contraire étendue à tout le côlon droit particulièrement sur son bord externe. L'examen du malade dans le décubitus latéral gauche, jambes fléchies, permet d'apprécier aisément par une palpation douce cette prédominance douloureuse. La dépression de la paroi par la tranche d'une pièce de monnaie permet de dessiner, par la douleur ainsi révélée, le bord externe du côlon. C'est là une vieille pratique séméiotique qui peut encore rendre des services.

- Il n'y a pas de vomissements, simplement de l'émétisme.

- Très souvent le foie est légèrement hypertrophié et douloureux à l'ébranlement.

- La leucocytose est modérée.

- La formule leucocytaire est normale.

En milieu endémique amibien le malade sera mis en surveillance médicale et un traitement d'épreuve immédiatement institué.

L'injection sous-cutanée de 12 cg. d'émétine avec les correctifs nécessaires de strychnine 4 mg. et de vitamine B₁ 100 mg. est sanctionnée en quelques heures par la sédation totale des phénomènes douloureux et de leur impressionnant cortège.

Si aucun traitement spécifique n'est entrepris, en quelques jours, l'amibiase jette le masque et évolue sur un mode dysentérique grave.

L'intervention malencontreusement pratiquée entraîne dans les jours qui la suivent une gravissime dysenterie très difficile à réduire. L'acte chirurgical a représenté une cause de fragilisation colique extrêmement importante.

L'appendicite amibienne vraie.

Le tableau est celui de l'appendicite aiguë banale :

- réaction pariétale,
- douleur élective,
- début brusque,
- température élevée,
- peut-être le Douglas est-il moins douloureux au toucher que dans une appendicite aiguë ordinaire ?

Un syndrome diarrhéique est assez banal dans l'appendicite aiguë pour ne pas faire envisager d'emblée une étiologie amibienne. Le syndrome dysentérique peut être davantage pris en considération.

Ce tableau clinique est le fait de l'appendicite amibienne vraie.

Les réactions de l'appendicite sont les mêmes que la lésion soit un abcès nécrotique amibien ou un abcès folliculaire microbien. En l'une et l'autre occurrence étiologique les dangers de perforation et de péritonite sont les mêmes.

L'appendicectomie s'impose.

Les conséquences de l'étiologie amibienne apparaîtront dans quelques jours et la dysenterie grave qui ne manque pas de s'installer sera justiciable des traitements habituels.

LA DYSENTERIE MIXTE AMÉBO-BACILLAIRE

L'association amébo-bacillaire est plus fréquente dans les régions d'endémie amibienne que la dysenterie bacillaire pure ce qui n'est pas pour surprendre eu égard à la fréquence de l'amibiase-infestation. « Cela tient à ce qu'on ne fait pas la part des bacillooses dysentériques qui, alors même qu'elles ne règnent pas épidémiquement, ne sont pas exceptionnelles dans ces grands foyers d'endémie amibienne. Ces relations ne tiennent pas compte des superpositions de deux

dysenteries l'une à l'autre fait encore plus grave que la bacilllose isolée » (GRALL).

La pathogénie de la dysenterie mixte amœbo-bacillaire est des plus simples ; un sujet atteint d'amibiase-infestation contracte une dysenterie bacillaire. La colite microbienne spécifique est la cause déclenchante de la colite amibienne. Les deux processus nécrotiques ajoutent leurs effets atteignant à une véritable gangrène de la paroi.

Sans prodromes nets qu'une diarrhée banale encore que fort putride s'installe en 2 ou 3 jours un syndrome dysentérique extrêmement grave que caractérise l'émission de plus de 100 selles (jusqu'à 200 et 300), une élévation thermique importante, de la déshydratation, un état de choc.

Le malade est couché, cyanotique, livré à du hoquet et des vomissements, se plaignant de douleurs abdominales diffuses extrêmement vives, exagérées à chaque émission de selles. *Le ténésme rectal est constant et s'accompagne rapidement d'une incontinence sphinctérienne et d'un anus béant par où s'écoulent sans arrêt des glaires sanguinolentes.*

L'abdomen est excavé, atrocement douloureux à la palpation. L'auscultation du cœur révèle des extra-systoles. Les urines sont rares, albumineuses. Dans les selles séro-sanglantes les amibes dysentériques fourmillent et la culture démontre la présence de bacilles dysentériques toxiques.

Le diagnostic clinique de bacilllose dysentérique s'impose. Seul, l'examen microscopique des selles — à ne jamais omettre — permet de reconnaître l'association amœbo-bacillaire.

Le pronostic est d'abord celui de la dysenterie bacillaire. Il peut être rapidement fatal si le Shiga est en cause et si l'évolution n'est pas enrayée par un traitement opportun.

Le traitement qui fait intervenir l'antitoxique (sérum anti-dysentérique), l'anti-microbien (l'abiotique) et ensuite l'anti-amibien (l'émétine) a des effets remarquablement bons.

Dans certains cas, aux signes généraux immédiatement moins graves, où le Shiga n'est pas en cause mais bien un germe atoxique, l'atteinte bacillaire risque d'être méconnue. L'évolution sera celle d'une amibiase dysentérique de longue durée marquée par une note de cachexie rapidement installée.

Amibiases coliques de longue durée.

Non seulement la longue évolution d'une colite amibienne est en soi un évident facteur de gravité, mais les dysenteries gravissimes dues à l'amibe seule ne se voient que lors des évolutions de longue

durée. La longue durée d'une amibiase colique est faite d'une évolution ininterrompue dans le temps ou de poussées successives rapprochées ; la subintranche des poussées reliant les deux processus.

Les colites amibiennes d'évolution prolongée sont dysentériques, diarrhéiques ou dyschésiques.

Les dysenteries sont le plus souvent gravissimes, toujours graves ; les diarrhées sont graves ; les états dyschésiques, sans être absolument bénins, représentent des processus cliniques beaucoup moins sévères et qui, la plupart du temps, répondent bien à la thérapeutique.

Amibiases coliques de longue durée à forme dysentérique.

C'est la seule forme qui mérite réellement le nom de dysenterie amibienne chronique et nous noterons de nouveau le paradoxe de cette appellation qui désigne un syndrome de longue durée, donc chronique, évoluant sur un mode aigu, très souvent même suraigu.

Les évolutions de longue durée à type dysentérique sont exceptionnelles dans les amibiases autochtones, relativement rares en Afrique du Nord, plus fréquentes en Afrique Majeure, très fréquentes en Extrême-Orient. Leur incidence a été très marquée dans les conditions de l'Indochine en guerre.

C'est dans une défaillance totale et durable des possibilités de défense spontanée du côlon que réside l'explication de ces formes redoutables. Aucun obstacle ne s'opposant à la pénétration incessante et massive des amibes venues du bol fécal, la colite amibienne sera nécessairement grave et de longue durée. Cette défaillance est due, le plus souvent à des atteintes coliques microbiennes sévères et tenaces qui agissent isolément ou en association avec des causes générales à retentissement colique : fatigue physique, traumatismes émotionnels banaux chez les combattants, intoxications et au premier rang d'entre elles l'intoxication émétinienne consécutive à des traitements de posologie excessive ou trop précocement repris. Il ne faut jamais oublier que l'asthénie neuro-myocardique et les retentissements coliques de la toxicité accumulative de l'émétine sont d'autant plus intenses et plus importants que l'activité physique est reprise avant élimination complète de l'émétine injectée. C'est là une éventualité à peu près inévitable dans un grand nombre de traitements. L'éthylisme se retrouve fréquemment dans les antécédents des malades.

La méga-dolichocôlon, la polypose rectocolique essentielle sont des méiopragies constitutionnelles permanentes qui interviennent parfois dans le déterminisme des amibiases graves. Il y faut penser

devant les rares cas d'amibiases autochtones de longue durée à forme dysentérique.

Les amibiases dysentériques de longue durée ont trois modes de début :

— Un malade au passé récent marqué par des épisodes dysentériques plus ou moins nombreux, tous assez aisément guéris par le traitement spécifique et séparés des épisodes antérieurs par des intervalles de quiétude de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, voit les intervalles de quiétude s'amenuiser, les rechutes se rapprocher de plus en plus, devenir subintrantes.

— Plus rarement, c'est un syndrome dysentérique de première atteinte ou de rechute, à symptomatologie fonctionnelle grave, qui cède à la thérapeutique mais dont la guérison ne se maintient que quelques jours.

— Parfois même une discrète amélioration est seule enregistrée au décours du traitement spécifique et encore ne sera-t-elle que transitoire. Le syndrome dysentérique n'a pratiquement pas été influencé par la thérapeutique.

Quel que soit le mode de début, le tableau clinique est le même :

Le malade émet 15 à 20 selles dysentériques par jour, hautement typiques (ici encore au-delà de 30 à 40 selles l'étiologie amibienne n'est vraisemblablement plus seule en cause), la symptomatologie fonctionnelle est plus marquée que dans les amibiases dysentériques précédemment décrites, les douleurs permanentes et expulsives y sont nettement plus vives ; le ténesme rectal n'est pas pour cela plus fréquent.

La scène est dominée par l'importance des symptômes généraux : asthénie physique et psychique profonde amaigrissement marqué d'installation si rapide qu'il paraît le fait d'une véritable déshydratation : le visage est angoissé, amaigri, les yeux excavés, les paupières bleuies, très vite la face se pigmente en ocre foncé (le teint patate).

La plupart du temps, s'il n'y a pas de métastase hépatique, la température est normale ou subnormale.

L'examen physique révèle des cordes coliques spasmodiques et douloureuses dans un abdomen douloureux dans son ensemble. Le foie peut être hypertrophié et douloureux à l'ébranlement. Il peut être aussi bien normal. Tous les grands appareils sont indemnes.

Les selles sont fréquemment muco- ou séro-sanglantes. C'est dans ces formes que se rencontre l'authentique crachat rectal. Plus rarement les déjections sont à la fois séro- ou muco-sanglantes et fécales. Les amibes y fourmillent.

À l'examen rectoscopique, douloureux et de ce fait difficile et qu'il vaut mieux ne pas pratiquer, la muqueuse apparaît congestion-

née, boursouflée, œdémateuse, couverte de glaires sanguinolentes avec des ulcérations polycycliques et des élevures d'abcès non encore éclatés qui ont un aspect vaguement furoncleux.

Les réponses des examens de laboratoire habituels sont sans grand intérêt : glycémie, azotémie normales, urines chimiquement normales. Il existe une légère hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

La vitesse de sédimentation des hématies, s'il n'y a pas d'atteinte hépatique, est rigoureusement normale.

La question d'une localisation prédominante est contingente, les atteintes bi-polaires sont de beaucoup les plus fréquentes.

Le diagnostic s'impose.

Résistant apparemment à la thérapeutique spécifique émétinienne ou conessinique, le syndrome persiste immuable dans tous ses signes et symptômes entraînant une altération rapide de l'état général : la phtisie amibienne des classiques de pathogénie mal connue et vraisemblablement très complexe (intoxication, infection, retentissement neuro-végétatif, choc, etc.).

Cette grave déchéance est rarement vue de nos jours et, si l'échec du traitement spécifique est encore trop souvent enregistré, les amibiases coliques qui tuent sont devenues exceptionnelles alors qu'elles étaient banales à la période anté-émétinienne.

Un traitement émétinien ne peut être poursuivi au-delà des doses fixées par le poids du malade, ni repris avant que l'émétine administrée lors du traitement antérieur ne soit entièrement éliminée, sous peine d'intoxication grave. Les mêmes réflexions peuvent être faites en ce qui concerne la conessine dont la toxicité massive est connue si les conditions de sa toxicité accumulative ne sont pas encore bien élucidées. En l'une et l'autre occurrence thérapeutique le médecin est, devant la rechute précoce ou le syndrome dysentérique qui se prolonge, dans la dramatique situation d'une expectative désarmée.

A la fin de la période de toxicité accumulative (pratiquement 45 jours), un traitement émétinien peut être repris. Il amène une amélioration voire une guérison, mais, rapidement la nouvelle rechute apparaît qui présentera les mêmes difficultés de traitement.

La succession de cures alternées émétiniennes et conessiniques, l'une suivant immédiatement l'autre, n'est pas une solution valable. Il est scabreux d'utiliser un médicament toxique quel qu'il soit chez un malade déjà intoxiqué. Les résultats de cette pratique se sont d'ailleurs montrés décevants.

Le rapatriement sanitaire peut amener une amélioration relative, éloignant les rechutes, les rendant de plus en plus accessibles à l'action médicamenteuse et permettant des guérisons qui n'étaient plus attendues. Souvent après le rapatriement, un état diarrhéique perma-

nent moins grave dans ses conséquences immédiates qu'un syndrome dysentérique, s'installe dont la durée sera indéfinie.

L'adjonction à l'émétine ou à la conessine d'abiotiques (les traitements d'assaut d'HARGREAVES, BLANC et SIGUIER) permet des guérisons de plus longue durée retardant les rechutes au-delà de la période critique de 45 jours et rendant ainsi possible la reprise d'un traitement spécifique qui peut devenir efficace.

Amibiases coliques de longue durée à forme diarrhéique.

La diarrhée qui dure et se prolonge sans grave retentissement sur l'état général, presque toujours bien tolérée par le malade, est une des expressions cliniques et évolutives les plus banales des atteintes amibiennes coliques tropicales. Elle est fréquente chez les rapatriés. Dans les contaminations autochtones, elle est rare sans être cependant exceptionnelle. Elle est alors souvent méconnue.

Ces diarrhées de longue durée étaient avant les traitements émétiniens, si fréquentes en Indochine qu'elles étaient acceptées par beaucoup de résidents comme une rançon de l'acclimatement, disgrâce presque toujours allègrement supportée, beaucoup plus que maladie sérieuse.

Les syndromes diarrhéiques amibiens de longue durée ont des modes de début différents, mais toujours marqués par une note d'insidiosité.

— Un état diarrhéique s'est installé à bas bruit à l'issue d'une dysenterie discrète normalement traitée et apparemment normalement guérie et, pendant des semaines et des mois, la diarrhée évoluera, parfois entrecoupée, non toujours de courtes phases dysentériques.

— Plus souvent le syndrome dysentérique initial a été si peu marqué qu'il a été complètement méconnu du malade, jamais traité et que la diarrhée qui l'a suivi paraît s'être installée d'emblée.

— Une amibiase diarrhéique de première atteinte ou de rechute de gravité moyenne, plus souvent minime, se prolonge indéfiniment sans aucune tendance à la guérison spontanée, à peine améliorée par un traitement correct.

— Plus rarement la guérison est obtenue mais elle n'est que transitoire, la rechute survient précoce cédant mal à la thérapeutique et suivie elle-même d'autres rechutes de plus en plus rapprochées jusqu'à en devenir subintrantes.

— Parfois un état dysentérique de longue durée se modifie sous l'influence d'un traitement spécifique voire du rapatriement et une diarrhée tenace lui succède.

La pathogénie des diarrhées amibiennes de longue durée est complexe faisant vraisemblablement intervenir, isolément ou rassemblés des phénomènes inflammatoires coliques, des troubles de la sécrétion muqueuse, des perturbations mécaniques et surtout neuro-végétatives, des défaillances générales. L'association à l'amibiase d'une parasitose par flagellés : lamblas, tétramitus, a pu être invoquée. Mais c'est là une interprétation fausse. La pullulation de flagellés est une conséquence non une cause adjuvante de l'état diarrhéique.

Il peut apparaître un peu simple d'envisager que cet état diarrhéique lorsqu'il succède à des poussées multiples d'amibiase dysentérique, est dû à la perte de toute valeur fonctionnelle du côlon. L'intestin terminal, en grande partie cicatriciel et sclérosé, résorbe mal les liquides et ne déshydrate plus le bol fécal. La vieille expression de tuyau de zinc évoque d'une façon imagée et pittoresque ce côlon durci qui se comporte à l'égard des liquides issus du grêle comme une véritable gouttière.

Une grande difficulté d'interprétation apparaît : s'agit-il dûment, si l'amibe n'est pas découverte, d'une amibiase à forme diarrhéique ou d'un état séquelle ? La réponse est malaisée à donner. En France, la question n'est pas sans intérêt ; en région d'endémie, elle est purement spéculative, les recontaminations étant inévitables.

Il faut cependant remarquer que, très fréquemment les amibes sont découvertes et que le traitement spécifique par amœbicides tissulaires, même dans les états très anciens, n'est pas dépourvu d'action au moins passagère. Il est frappant de constater que ces malades sont très souvent des vagotoniques.

Le tableau clinique est simple :

Trois à quatre selles mollasses, bouseuses, sont émises chaque matin. Le froid, la fatigue, les excès alimentaires en augmentent le nombre. La diarrhée est parfois plus liquide : déjections brunâtres ou bilieuses. Toujours des îlots visibles de mucus se retrouvent dans ces selles quel qu'en soit l'aspect. La fétidité est généralement peu marquée.

Le malade ne se plaint par ailleurs de rien, que d'une vague douleur abdominale et quelquefois d'une sensation de brûlure à la marge de l'anus.

L'état général, l'appétit sont remarquablement conservés (on vivait ainsi autrefois outre-mer dans cet état diarrhéique qui n'empêchait ni le travail, ni le rendement).

A l'examen physique : pigmentation brune de la face, d'intensité variable ; pas d'amaigrissement notable.

Le ventre est flaccide, la palpation de l'abdomen montre des cordes coliques cartonnées, étalées, résistantes, parfois dures et scléreuses, qui ne se modifient pas sous la main.

Le foie est parfois augmenté de volume et discrètement douloureux à l'ébranlement ; il est souvent normal.

Tous les grands appareils sont indemnes : cœur, poumons, système nerveux, etc.

A la rectoscopie : muqueuse pâle, à peine rosée avec de rares ulcérations, des cicatrices grisées ou nacrées.

Le toucher rectal vérifie l'impression de relative dureté calleuse que donne souvent l'introduction du rectoscope.

Les examens de laboratoire habituels ne montrent rien d'anormal : globules rouges, globules blancs sont normaux en qualité et en quantité. La V. S. H. est normale ; glycémie et azotémie normales ; urines chimiquement normales.

Évolution. — Le syndrome est remarquablement bien toléré, quelquefois entrecoupé d'authentiques poussées dysentériques et d'atteintes hépatiques.

La thérapeutique par les amœbicides tissulaires : émétine ou conessine a des résultats imprévisibles ; parfois rapidement efficaces entraînant une amélioration notable mais qui ne dure pas, parfois n'amenant en rien l'importance du syndrome diarrhéique. Les traitements associant l'émétine et la conessine aux abiotiques connaissent de beaux succès.

Diagnostic. — Il n'est pas difficile.

Il faut simplement savoir qu'un état diarrhéique qui dure est presque toujours amibien. Le passé du malade, les poussées dysentériques ou hépatiques, la découverte enfin de l'amibe ou de ses kystes (la recherche est assez souvent positive à condition qu'elle soit patiente et répétée), l'assurent toujours.

Complications avitaminosiques des amibiases diarrhéiques de longue durée.

Elles sont très fréquentes et méritent d'être bien connues. Elles se présentent sous deux types cliniques différents.

Dans un état diarrhéique de longue durée survient assez brusquement une modification du régime et du rythme des selles rapidement suivie d'une adultération importante de l'état général. Le malade n'émet plus qu'une unique selle quotidienne, matutinale, impérieuse, bouseuse, fermentescible. Il maigrit de façon importante, la pigmentation du visage fonce en même temps qu'une pâleur de la peau et des muqueuses s'installe qui traduit un notable degré d'anémie confirmé par l'examen hématologique. La langue dépouillée se couvre parfois d'aphtes sur les bords. Ce tableau clinique est très voisin de la sprue, mais l'anémie est normochrome, non mégalo-

blastique, ce que vérifie aisément l'examen de la moelle osseuse. Le traitement par les amœbicides diffusibles a une action bien supérieure à celle qu'il a sur les amibiases diarrhéiques de longue durée habituelles.

Dans un deuxième type clinique, sans qu'apparaisse la moindre modification dans le syndrome diarrhéique lui-même (peut-être est-il parfois légèrement aggravé), l'état général du malade décline. L'amaigrissement souvent moins marqué que dans la forme précédente, s'accompagne d'irritabilité ou de psychasthénie et des signes et symptômes cutanés ou muqueux, attirent rapidement l'attention : pigmentation douloureuse des régions insolées avec parfois éruptions bulleuses et exfoliation cutanée étendue, glossite, quelquefois chéilite.

Cet ensemble clinique cède lentement au traitement émetinien et remarquablement vite à la vitaminothérapie PP parentérale ; c'est la pellagre endogène des amibiens.

S'agit-il là de troubles réflexes de l'absorption au niveau du grêle, de la fuite de la vitamine PP ingérée ou d'une avitaminose de compétition microbienne par modification de la flore intestinale ? Il est fort probable que ces trois mécanismes interviennent dans des proportions variables. Les avitaminoses conditionnées dans l'amibiase posent un problème d'un intérêt passionnant. Non seulement, elles dominent l'étiologie de la sprue, mais sont peut-être susceptibles de fournir une explication de la longue durée de certains syndromes diarrhéiques amibiens car la diarrhée est un authentique et valable signe de pellagre. Les conséquences thérapeutiques de cette conception pathogénique sont évidemment d'une importance primordiale.

AMIBIASES COLIQUES DE LONGUE DURÉE A FORME DYSCHÉSIQUE

Des constipations opiniâtres d'une modalité particulière sont extrêmement fréquentes et banales chez les amibiens.

La dyschésie apparaît le plus souvent à la suite d'une amibiase dysentérique de première atteinte ou de rechute, aux symptômes fonctionnels et aux signes physiques peu marqués et dont le traitement spécifique a eu rapidement raison. Le retour d'un transit intestinal normal ne sanctionne pas la guérison. Le malade entre dans un état de constipation tenace. Parfois, c'est longtemps après la guérison d'un épisode dysentérique suivi de rechutes éloignées à forme diarrhéique et de brèves durées que le transit intestinal se modifie et que la constipation s'installe.

Le malade émettra désormais une seule selle tous les trois ou quatre jours, voire toutes les semaines : moule rectal volumineux, d'une

seule pièce, vernissé et luisant avec quelques glaires sanguinolentes terminales : le cachet dysentérique des vieux Auteurs. Hors cette expulsion, véritable accouchement dont les douleurs sont souvent vives, le malade ne se plaint de rien. Il est floride, actif, l'appétit conservé. Tous les grands appareils sont indemnes.

A l'examen de l'abdomen on note des cordes coliques spastiques. La rectoscopie révèle un aspect normal.

Les examens de laboratoire sont sans grand intérêt. Des amibes peuvent parfois, difficilement, être mises en évidence dans les glaires terminales où de rares formes histolytiques sont rencontrées après de nombreux examens négatifs.

L'évolution est favorable.

Ces dyschésies durent des années, immuables dans leurs signes et symptômes, sans entraîner jamais la moindre adultération de l'état général. Le péril réside dans l'abus de médications drastiques spécialisées dont les effets se traduisent par des poussées d'amibiase dysentérique ou diarrhéique qui, réagissant au traitement spécifique, guérissent sans que pour cela s'améliore la constipation de base.

Le diagnostic est difficile pour qui ne connaît pas l'existence du syndrome. Il s'impose par le type même de la constipation et son mode de début.

Le traitement par l'émétine à discrètes doses (2 cg. par jour) est d'une efficacité remarquable entraînant une guérison si rapide qu'il équivaut à un véritable test thérapeutique, alors que tous les traitements des constipations sont voués à l'échec.

La pathogénie de cet état dyschésique amibien est assez difficile à concevoir. Peut-être s'agit-il de spasmes coliques permanents entretenus par des ulcérations haut situées et hors de portée du rectoscope chez des sujets sympathicotoniques. Il est de fait que la plupart des dyschésiques sont des sympathicotoniques. L'examen radiologique du côlon ne montre pas toujours, tant s'en faut, l'existence de ces spasmes.

Des débâcles diarrhéiques interrompent plus ou moins régulièrement la constipation opiniâtre.

LES ÉTATS COLIQUES SÉQUELLES CHEZ LES AMIBIENS

Les états coliques séquelles chez les amibiens sont l'ensemble des symptômes fonctionnels, des signes physiques, des troubles généraux dont le substratum organique réside dans les lésions coliques déshabituées de leurs amibes et dans les cicatrices qui les suivent.

C'est un chapitre nosologique très mal précisable car il est évident que les mécanismes et les conséquences de la colo-névrite sont les

mêmes que l'excitation émane d'une ulcération en activité, d'une ulcération déshabillée ou d'une cicatrice. Chez le même malade peuvent coexister d'ailleurs et pendant fort longtemps les trois types de lésions.

Dans les états séquellaires purs, théoriquement acceptables et parfaitement réalisés dans la pratique, il ne s'agit en dernière analyse que d'une colite d'origine amibienne, non de nature amibienne.

L'expression clinique, différente selon l'importance et la gravité des atteintes qui ont délabré anatomiquement et fonctionnellement l'intestin, sera celle de toutes les colites (diarrhée, dyschésie, diarrhée et dyschésie alternées).

Le traitement par la thérapeutique spécifique, à qui trop de médecins recourent encore et que souhaitent trop de malades, n'a rigoureusement aucun sens. C'est à la thérapeutique physio-pathologique et symptomatique des colites et à tous ses aléas qu'il faut s'adresser sans en attendre merveilles.

L'ambiguïté profonde de tels états réside dans le fait qu'il est, même par des examens coprologiques répétés, très difficile d'affirmer que l'infestation amibienne est à tout jamais éteinte et que le colitique ne présentera plus jamais — toutes choses égales quant à ses possibilités de recontamination — une poussée d'amibiase, de quelque expression clinique que ce soit d'origine endogène qui, elle, requiert le traitement spécifique.

LES MANIFESTATIONS A DISTANCE représentent un chapitre encore plus complexe aux limites encore moins précises. A partir des ulcérations en activité ou de leurs séquelles, les excitations neuro-végétatives s'étendent par répercussivité bien au-delà du cadre colique et même de la cavité abdominale.

Les phénomènes de répercussivité grêles, gastriques, cholécystiques et même respiratoires et cardio-vasculaires, sont extrêmement fréquents dans les amibiases coliques de longue durée. Ils donnent des tableaux variables et complexes selon les conditions neuro-végétatives, la prédominance vagale ou sympathique du malade.

Les troubles nutritionnels, les avitaminoses endogènes qui compliquent si souvent les colites amibiennes anciennes sont peut-être à rapporter en partie à des difficultés de l'absorption par sidération fonctionnelle du grêle.

Des syndromes gastro-duodénaux à symptomatologie grossièrement comparable à celle de la maladie ulcéreuse cèdent remarquablement au traitement éméтинien alors que les médications symptomatiques et à visées physiologiques dirigées contre la maladie ulcéreuse sont sans aucune action.

L'examen et surtout l'interrogatoire attentif des malades permet-

tent assez vite de reconnaître la nature réflexe de ces troubles : absence d'horaire douloureux précis et de rythmicité prandiale, action paradoxale des régimes.

Il est également banal de rencontrer des réactions cholécystiques douloureuses qui ne sont ni le fait de calculs, ni de cholécystites, ni d'oddites comme un tubage minuté et des examens radiologiques le peuvent montrer.

Les palpitations, les faux angoreux sont monnaie courante parmi les sujets entachés d'amibiase ancienne. L'intégrité des électrocardiogrammes, l'absence d'action des thérapeutiques sédatives, les heureux résultats immédiats d'un traitement émétinien rapportent rapidement à leur cause ces troubles très fréquents.

Plus largement enfin, une note asthénique et une extrême frilosité qui cèdent très vite, elles aussi, à l'émétine, sont, dirions-nous, presque constantes.

Le diagnostic de tous ces troubles qui représentent un chapitre à peine ébauché, est généralement facile ; il utilisera l'histoire du malade où l'amibiase se retrouve toujours, la négativité des contextes organiques, la présence des cordes coliques et l'action souvent spectaculaire du traitement émétinien.

Aspects cliniques et nosographie de l'amibiase hépatique.

Les données pathogéniques de l'amibiase hépatique sont bien plus simples que celles de l'amibiase colique.

Au niveau du foie l'amibe dysentérique est seule en cause, sans action microbienne préalable ou associée. La destruction par nécrose d'un plus ou moins grand volume de parenchyme hépatique n'entraîne aucun trouble fonctionnel, aucune perturbation neuro-végétative ou nutritionnelle.

Les problèmes nosologiques et nosographiques posés par l'amibiase hépatique ne sont pas pour autant simplifiés ni plus aisément résolus.

Il ne saurait exister d'amibiase hépatique sans lésion amibienne du côlon :

Amibiase hépatique d'accompagnement quand l'atteinte colique est évidente.

Amibiase hépatique primitive quand l'atteinte colique est inapparente.

A partir de l'ulcération colique, les amibes drainées par le courant sanguin portal arrivent au foie, où leur arrêt dans les veines interlobulaires réalise un véritable thrombus parasitaire accompagné de réactions congestives. Cette phase intra-vasculaire peut repré-

senter toute l'atteinte hépatique, si les résistances organiques sont efficaces ou si une thérapeutique spécifique est instituée. Mais, le plus souvent, il n'en est rien, le pouvoir cytolytique de l'amibe s'exerce alors sur la paroi de la veine, puis sur le parenchyme immédiatement voisin. L'hépatonécrose s'ajoute au thrombus (BROWN, COUNCILMANN, LAFLEUR, DOPTER, JORGENS), la lésion initiale de l'amibiase hépatique est constituée. C'est l'îlot nécrotique élémentaire, le « point nécrotique primaire » (PALMER) : granulation de 1 mm. à 2 mm., magma de cellules hépatiques dégénérées, de leucocytes et d'amibes, bordée d'une mince bande de coagulum capillaire.

Le devenir de cette lésion dépend de la vitalité de l'amibe et des résistances spontanées ou thérapeutiques qu'elle va rencontrer. Si l'amibe meurt, l'organisme réalise sans effort l'effacement total du micro-abcès par cicatrisation conjonctive et surtout régénération cellulaire ; la guérison est totale. Si les résistances spontanées sont insuffisantes, si aucune thérapeutique spécifique n'intervient, l'amibe prolifère dans le parenchyme hépatique et y exerce son action nécrotique, le minuscule foyer s'agrandit. Pour peu que plusieurs de ces centres de nécrose primaire entrent en coalescence, la cavité qu'ils dessinent s'étend, se creuse, pleine de ce que l'on appelle improprement le pus amibien. Une collection se développe plus ou moins vaste qui refoule les cellules hépatiques demeurées saines et le tissu de soutien. C'est l'abcès amibien du foie. Son évolution sera fixée par l'extension ou l'arrêt du développement des îlots nécrotiques élémentaires par leur nombre, par la répétition des embols amibiens. Toutes les possibilités se peuvent concevoir, de la cavité limitée aux fusées migratrices les plus déconcertantes.

A la mort de l'amibe, le processus nécrotique s'arrête mais la collection demeure, lentement remaniée par les jeux tissulaires de cicatrisation et de régénération cellulaire. La disparition du magma est d'autant plus lente que le volume de l'abcès était plus grand. Le « pus amibien » passe par des aspects différents longuement décrits par les classiques ; chocolat, café au lait, mastic — aspects de moins en moins fréquemment rencontrés à notre époque de traitement spécifique — avant d'atteindre à l'état fibreux et crétacé des cicatrisations définitives.

Chez les mêmes malades peuvent coexister un semis plus ou moins important d'îlots nécrotiques primaires, isolés ou disséminés, et de cavités nécrotiques plus ou moins volumineuses. Aucune barrière n'existe entre les deux processus. Il n'y a pas plus de différence entre la nécrose hépatique en îlots primaires isolés ou disséminés et la nécrose collectée en abcès de volume variable qu'il n'y en a entre l'infiltrat tuberculeux et la caverne. Comme la matière tuberculeuse est une, la matière amibienne est une, qu'on nous permette cette

comparaison un peu osée. Imagine-t-on un phthisiologue essayant, sans l'auscultation et l'examen radiologique, de faire le bilan lésionnel d'un tuberculeux pulmonaire ? C'est pourtant la situation rigoureuse du médecin devant le foie amibien. Il existe bien des abcès amibiens du foie dont le diagnostic s'impose à l'évidence clinique ou radiologique, mais les atteintes hépatiques amibiennes dont il est impossible de reconnaître d'emblée le stade lésionnel sont bien plus nombreuses.

L'abcès profond, unique ou multiple, et le semis de micro-abcès de la nécrose en îlots disséminés présentent le même tableau clinique fait de la combinaison des signes et symptômes suivants :

Température variable dans ses modes d'inscription et d'apparition.

Douleurs hépatiques spontanées plus souvent diffuses que localisées à prédominance hypocondrale droite mais s'étendant en arrière et remontant souvent jusqu'à la pointe de l'omoplate (la classique douleur en bretelle).

Douleurs hépatiques provoquées par l'ébranlement en masse.

Hypertrophie globale de toute la masse hépatique (bien qu'il puisse exister des hypertrophies portant sur le lobe droit ou sur le lobe gauche).

Réactions diaphragmatique et pleuro-pulmonaire droites que l'examen radiologique met toujours en évidence ; surélévation et hypocinésie du diaphragme, minimes degrés de fermeture des sinus, opacité discrète de la base pulmonaire qui correspond à une obscurité respiratoire.

Signes généraux d'infection, leucocytose polynucléée moyenne, augmentation considérable de la V. S. H.

Les tests de l'insuffisance des fonctions du foie sont négatifs.

Chez certains malades le faisceau syndromique n'est pas harmonieusement combiné. La prédominance marquée d'un symptôme ou d'un signe a permis de décrire l'amibiase hépatique à type pseudo-palustre, pseudo-dothiéntérique, à type respiratoire, tumoral, etc.

Dans ces occurrences le diagnostic peut être parfois difficile.

L'amibiase hépatique d'accompagnement est évidemment plus facile à reconnaître que l'amibiase hépatique cliniquement primitive.

L'examen coprologique est sans grand intérêt.

Les appellations de point de côté hépatique, congestion hépatique, Indian liver, Tropical liver, foie tropical, hépatite, hépatite pré-suppurative, traduisent un effort de classification des atteintes hépatiques amibiennes de la bénignité vers la gravité.

Les premiers de ces termes s'appliquent aux cas où les symptômes fonctionnels et les signes physiques sont modérés. Les cas d'appa-

rence plus graves sont volontiers nommés hépatite pré-suppurative de ROGERS, hépatite selon FONTAN. L'expression d'hépatite pré-suppurative très évocatrice de l'état de nécrose parcellaire, encore que le mot d'hépatite s'applique mal aux désordres amibiens, n'a cependant de sens que clinique, elle ne saurait en rien préjuger de l'état anatomique. Le clinicien l'emploie pour désigner une amibiase hépatique dont la gravité lui paraît moyenne et dont il pense qu'elle pourra guérir par un simple traitement médical amœbicide.

Sans proscrire absolument ce terme que la médecine tropicale utilise depuis très longtemps, il vaut mieux ne pas employer un vocable qui engage le diagnostic lésionnel nullement établi.

Ces considérations nous permettent, abandonnant les traditionnelles et arbitraires appellations classiques de considérer très simplement deux seules éventualités cliniques (il ne saurait en fait y en avoir d'autres) :

a) L'amibiase hépatique aiguë, dont il est impossible par l'examen clinique de préjuger du type lésionnel.

b) L'abcès du foie cliniquement évident et indiscutable.

Dans la première éventualité, quelle que soit l'importance des symptômes fonctionnels et des signes physiques le traitement médical spécifique sera entrepris et son action contrôlée tous les jours, tout au moins trois fois par semaine par la mesure de la V. S. H.

Au cas de nécrose hépatique en îlots disséminés ou confluent en abcès de minime volume, les chiffres de la vitesse sédimentaire quotidiennement mesurée tendront vers la normale et l'atteindront plus ou moins vite à la disparition de la nécrose.

Au cas de nécrose collectée, abcès de notable volume quelles que puissent être les améliorations apportées aux symptômes fonctionnels et aux signes physiques et à l'état général du malade, la V. S. H. toujours augmentée traduira l'existence du séquestre trop volumineux pour avoir pu être rapidement supprimé par les réactions tissulaires de régénération. La médication amœbicide n'aura été que la première étape d'un traitement dont la deuxième sera nécessairement l'élimination chirurgicale de l'abcès stérilisé.

La ponction sera alors pratiquée, exploratrice au vrai sens du terme, elle cherchera et trouvera à coup sûr la collection existante et ne sera que le premier temps d'un acte chirurgical exécuté à froid.

Nous utilisons cette technique depuis une dizaine d'années, sans jamais l'avoir vue une seule fois en défaut. Ce procédé simple nous a toujours permis de détecter les abcès du foie physiquement asymptomatiques.

Dans les abcès du foie cliniquement évidents et indiscutables, l'attitude thérapeutique est simple, c'est affaire de sens clinique sinon

de bon sens. Si l'ouverture de l'abcès est une éventualité menaçante et prochaine : fluctuation sous une paroi amincie, imminence d'ouverture dans un viscère voisin, il faut intervenir. La destruction thérapeutique des amibes ne saurait être immédiate, l'action de l'amœbicide, si importante et si rapide qu'elle soit, ne peut enrayer instantanément la migration dangereuse.

Le chirurgien fixera la tactique opératoire et évacuera la collection. Le traitement médical par amœbicide sera concurremment institué et poursuivi jusqu'à la posologie totale légitime.

Si la collection ne présente pas les dangers d'ouverture spontanée et de migration immédiate, le traitement médical sera entrepris par des amœbicides diffusibles habituels et l'intervention chirurgicale retardée sera pratiquée à froid.

Que l'intervention soit immédiate ou retardée, la mesure de la V. S. H. permettra le contrôle de son efficacité.

Les seuls amœbicides à utiliser dans l'amibiase hépatique sont les « amœbicides diffusibles » capables d'atteindre l'amibe par voie sanguine dans tous ses habitats tissulaires. Les oxy-quinoléines iodiques et certains arsenicaux sont évidemment sans action. Seules, l'émétine, la conessine ont une valeur incontestable. Les amino-4-quinoléines, les amino-9-acridines, que leur noyau hétérocyclique et leur stockage au niveau du foie pouvaient faire créditer d'un pouvoir amœbicide important, ont été utilisés avec un succès relatif mais à des posologies qui apparaîtraient scabreuses dans le traitement du paludisme.

Aspect clinique et nosographie de l'amibiase respiratoire.

C'est toujours à partir de l'amibiase hépatique que s'ordonne l'amibiase respiratoire par des mécanismes simples commandés par l'anatomie thoraco-abdominale et la physio-pathologie amibienne :

— Migration d'un abcès amibien de la convexité du foie qui aboutit, selon l'état pleural et diaphragmatique sus-jacent, à une vomique, un abcès pulmonaire, un empyème.

— Extension de proche en proche à travers des adhérences hépatophréno-pleurales d'un processus de nécrose hépatique amibienne en îlots disséminés qui réalise comme au niveau du foie une réaction congestive (congestion pulmonaire), une nécrose parcellaire (pneumonie), une nécrose confluyente (abcès).

— Défaillance du filtre hépatique et débordement de sa fonction d'arrêt qui laisse passer l'amibe qu'arrête le poumon, filtre secondaire : amibiase pulmonaire d'apparence primitive : abcès, pneumonie.

Au niveau du poumon, comme au niveau du foie, l'expression anatomique de l'agression amibienne est fonction de l'importance de l'ensemencement et de la valeur des résistances de l'organisme. L'ensemencement massif des migrations d'abcès hépatique se soldant par une nécrose collectée, l'ensemencement plus discret des extensions de proche en proche ou des métastases pouvant être sanctionné aussi bien par la nécrose collectée de l'abcès que la nécrose en îlots de la pneumonite.

La conception de DEVE en matière d'échinococcose du poumon pourrait être acceptée pour l'amibiase. Il n'est pas plus d'atteinte pulmonaire amibienne sans atteinte hépatique que de kyste hydatique du poumon sans kyste hydatique du foie.

Toujours, dans le tableau clinique de l'amibiase respiratoire, l'atteinte hépatique pourra être mise en évidence, même dans ses expressions les plus mineures, par un examen bien conduit.

NOSOGRAPHIE RESPIRATOIRE AMIBIENNE

Elle découle de tout ce qui précède. Les atteintes pleuro-pulmonaires amibiennes peuvent être divisées en :

— Manifestations réactionnelles pleuro-pulmonaires de voisinage au cours de l'amibiase hépatique, qu'il s'agisse d'amibiase hépatique suppurée ou d'amibiase hépatique pré-suppurative.

— Atteintes pleuro-pulmonaires trans-diaphragmatiques par migrations d'une amibiase hépatique suppurée ou par extension de proche en proche d'un processus nécrotique parcellaire :

- a) fistule broncho-hépatique ;
- b) abcès pulmonaire par extension d'un abcès du foie ;
- c) empyème provenant d'un abcès hépatique ;
- d) congestion pulmonaire ;
- e) pneumonite ;
- f) abcès.

— Manifestations pulmonaires en apparence primitive :

- a) abcès cliniquement primitif du poumon (abcès hémotogène) ;
- b) pneumopathie amibienne non suppurée (pneumonite).

Le diagnostic des diverses manifestations de l'amibiase respiratoire est plus ou moins difficile selon les circonstances cliniques.

Les réactions pleuro-pulmonaires de voisinage ne posent aucun problème. Elles font partie intégrante du tableau de l'amibiase hépatique.

Les atteintes pleuro-pulmonaires suppurées ou non suppurées sont très rapidement rapportées à leur origine, quand l'amibiase

hépatique s'impose par ses signes et symptômes. Elles peuvent être méconnues quand les signes et symptômes moins nets de l'amibiase hépatique n'ont pas été reconnus ou n'ont pas été retenus. L'évolution apportera alors, mais tardivement, sa contribution au diagnostic. Le traitement antibiotique systématiquement entrepris dans toute pneumopathie aiguë échoue et l'amibiase hépatique s'affirme peu à peu par ses signes et symptômes, qui ne pourront plus être méconnus. La rapidité d'action d'un traitement spécifique par l'émétine enlèvera tous les doutes.

Reconnaître l'étiologie amibienne d'un syndrome pleuro-pulmonaire c'est avant tout faire le diagnostic de l'amibiase hépatique.

Quand un syndrome pleuro-pulmonaire siège à droite, s'accompagne d'un foie augmenté de volume plus ou moins douloureux spontanément, douloureux nettement à l'ébranlement, il y a lieu de penser fortement à une atteinte amibienne si le passé du malade est entaché d'amibiase colique et même s'il ne l'est pas.

Aucun test de laboratoire n'a de valeur ni hématologique, ni biologique, ni biochimique.

Nous ne saurions développer ici le diagnostic différentiel de l'amibiase pleuro-pulmonaire, qui dans les formes abcédées est extrêmement étendu, celui de toutes les suppurations pulmonaires.

Le traitement de l'amibiase pleuro-pulmonaire est parfaitement assuré par l'émétine, amœbicide diffusible qui atteint l'amibe au niveau du parenchyme pulmonaire ; la conessine peut être utilisée à son défaut. Les amino-4-quinoléines et amino-9-acridines ont une action moins marquée sur les localisations pulmonaires que sur les localisations hépatiques eu égard à leur concentration moindre au niveau du poumon.

Les antibiotiques n'ont d'action que dans les formes suppurées, traînantes, longtemps méconnues et secondairement infectées.

Aspects cliniques et nosographie de l'amibiase extra-colo-hépto-respiratoire.

Les nécroses parenchymateuses liées au développement de l'amibe dysentérique ne peuvent qu'être exceptionnelles hors du foie et de l'appareil respiratoire.

Deux mécanismes pathogéniques les commandent :

— L'extension d'un processus nécrotique amibien par adhérences à partir du côlon, du foie, de l'appareil respiratoire (amibiase péri-cardique, urinaire, splénique, cutanée...).

— La métastase amibienne par défaillance successive des deux

filtres hépatique et pulmonaire (amibiase encéphalique, ganglionnaire, ostéo-articulaire...).

Le chapitre des localisations extra-colo-hépto-respiratoires de l'amibiase est très vaste et occupe en littérature médicale une place qui ne correspond en rien à son importance réelle. Il ne s'agit jamais que de manifestations aberrantes et très rarement rencontrées.

En dehors des amibiases viscérales par contiguïté dont la nature amibienne est évidente, le diagnostic d'amibiase extra-colo-hépto-respiratoire ne doit être accepté qu'après une critique poussée qui fera intervenir l'examen histologique, la parasitologie et l'épreuve thérapeutique spécifique. Cette dernière à accepter comme déterminante seulement dans ses résultats quasi spectaculaires.

Il va sans dire qu'il ne saurait être question ici de développer ni même d'ébaucher la description de toutes les manifestations morbides extra-colo-hépto-respiratoires attribuées à l'amibe et d'en faire une étude critique. Nous énumérerons simplement les localisations qui en ont été rapportées.

LES AMIBIASES VISCÉRALES PAR CONTIGUÏTÉ

— Les péricardites amibiennes.

L'ouverture d'un abcès amibien du foie dans le péricarde a été signalée par de nombreux auteurs : R. SHAW, R. ELSDON-DEW, etc. DE CYR, STITT, sur 159 cas de perforation d'abcès du foie, notent 31 migrations abdominales, 59 pulmonaires, 31 pleurales, 1 péricardique.

Il s'agit le plus souvent d'abcès du lobe gauche. L'exitus sanctionne pratiquement toujours l'irruption péricardique.

Quelques cas, cependant, chirurgicalement et médicalement traités, ont pu guérir (R. COIRAULT et coll.).

— L'amibiase splénique.

Elle n'est pas absolument exceptionnelle et nous avons eu nous-même l'occasion d'en rapporter trois cas (F. BLANC et P. NAVARRANNE). Son expression clinique est l'abcès de la rate parfaitement sensible à la thérapeutique éméтинienne (FRANK, MANSON-BAHR, HUARD, etc.). Il ne s'agit pas la plupart du temps d'amibiase métabolique, mais de communication directe colo-splénique ou hépto-splénique.

— L'amibiase génito-urinaire.

Les seules manifestations incontestables de l'amibiase génito-urinaire, celles qui répondent à la notion de nécrose amibienne sont extrêmement rares.

Une communication hépato-rénale peut se solder par un abcès amibien du rein. L'existence de fistules colo-vésicales a pu être signalée (BAELZ, 1883).

On ne saurait tenir les néphrites qui surviennent parfois chez les amibiens comme l'expression d'une localisation rénale de l'amibe (étude critique de WATSON, 1945).

Les urétrites apparaissant chez les amibiens rappellent les écoulements observés dans les dysenteries bacillaires et la fréquence des associations amœbo-bacillaires doit rendre singulièrement circonspect dans l'affirmation de la nature amibienne d'un écoulement.

Les localisations au niveau de la verge qui ont été publiées paraissent le fait de contamination directe (KOURI, BOLANOS, FUENTES, etc.) et sont à placer à côté des amibiases cutanées.

— L'amibiase cutanée.

Localisation rare mais qui demande à être bien connue eu égard à sa gravité redoutable et aux erreurs de diagnostic qu'elle peut entraîner. Elle a été longuement étudiée et remarquablement par TOURAINE et DUPERRAT (1939).

L'amibiase cutanée par contiguïté, l'amibiase d'extension selon TOURAINE, comporte deux types d'accidents :

Les amibiases péri-anales compliquant certaines rectites amibiennes graves.

Les amibiases cutanées consécutives à l'ouverture d'un abcès amibien viscéral, essentiellement d'un abcès du foie, par ensemencement de l'empyème de nécessité ou de la plaie opératoire. Les aspects cliniques sont assez typiques. La plaie, après une courte phase érythémateuse, prend un aspect anthracoïde, puis sphacélique. La nécrose s'étend excentriquement et atteint en 15 à 20 jours une paume de main. L'extension est tantôt régulière, circulaire ou, au contraire, polycyclique. La nécrose s'élimine au centre, laissant une ulcération à vif. Cette ulcération fort douloureuse reste superficielle, ne détruit que la peau et le tissu cellulaire sous-cutané, ne s'accompagne d'aucune réaction ganglionnaire. L'état général s'altère très rapidement comme dans tous les processus gangréneux d'origine infectieuse. Avant les traitements émétiqiens la mortalité était considérable.

A côté de cette amibiase de contiguïté sont à placer les amibiases cutanées d'inoculation. Les amibiases d'inoculation génitale, d'origine vénérienne, dont nous avons vu plusieurs cas, et les amibiases cutanées pures apparaissant en un point quelconque des téguments chez les sujets atteints d'amibiase colique.

L'aspect est comparable à celui des phagédénismes amibiens compliquant les ouvertures d'abcès et les amibes fourmillent dans les lésions (ENGHAN et HETTHAUS).

Des abcès dermo-hypodermiques de lente évolution de petite taille, sans gravité, de nature amibienne ont été également signalés. Ils paraissent plus qu'exceptionnels (3 cas).

Ne pourrait-il s'agir d'abcès métastatiques ?

— Les lésions inflammatoires de voisinage. Les amœbomes.

C'est un chapitre assez confus ; chez certains amibiens présentant des formes de longue durée, dysentériques, la palpation révèle des tumeurs coliques (DEGORGE et HOULELS, LAGNIER, HUARD, MONTEL ; JAMES, GUNN et HOWARD, LEE, etc.).

Ces tumeurs sont des cavités à parois fibreuses, développées à partir de l'hypertrophie des couches coliques, en communication avec la lumière intestinale.

Tumeurs inflammatoires banales où la présence d'amibes peut être constatée. La thérapeutique émétinienne est susceptible d'action immédiate et permet la correction du diagnostic de néoplasie facilement envisagé.

Nous avons eu à connaître, récemment, d'un malade amputé du sigmoïde qui n'était qu'un amibien (autochtone), comme le révélèrent l'examen histologique de la tumeur et le réveil dramatique post-opératoire de l'amibiase colique méconnue.

LES AMIBIASES VISCÉRALES PAR MÉTASTASE

A côté des abcès pulmonaires, cliniquement primitifs, hémato-gènes, les abcès du cerveau sont les seules localisations métastatiques incontestables de l'amibiase, toutes les autres nous apparaissant des plus discutables.

— L'amibiase encéphalique.

C'est une localisation très rare dont il a été publié à peine une soixantaine de cas (MOREHEAD, LEGRAND, IZAR, HUARD, etc.). Il s'agit presque toujours de malade ayant présenté une atteinte hépatique, puis pulmonaire grave et la défaillance conjointe des deux filtres a permis par voie sanguine l'embol amibien au niveau de l'encéphale et l'action nécrotique consécutive.

Le diagnostic est le plus souvent le fait d'une vérification nécropsique. Dans une observation de COLLARD et KENDAL le traitement émétinien s'avéra rapidement efficace.

— L'amibiase ostéo-articulaire.

Hors l'observation toujours citée de KOFOID et SWEEZI qui mentionne la présence d'amibes en certaines zones nécrosées de la trame osseuse, il n'est rien à retenir de ce chapitre.

Le rhumatisme peut parfaitement se rencontrer chez des amibiens eu égard à la fréquence des associations mixtes. Il est singulièrement difficile d'affirmer outre-mer qu'un bacille dysentérique ne représente pas la cause déclenchante d'une colite amibienne.

Il s'agit là plus ou moins directement de manifestations allergiques, inflammatoires, d'une atteinte virale nullement d'une action directe de l'amibe elle-même.

— L'amibiase lymphatique.

Elle a donné lieu à beaucoup de discussions et à mon sens bien gratuitement car l'anatomo-pathologie ne montre pas de retentissement ganglionnaire dans les atteintes coliques les plus marquées, pas plus dans les rares cas d'amibiases cutanées bien observés.

Le bubon amibien dont il a été pas mal écrit n'est qu'une lymphogranulomateuse bénigne méconnue. L'action favorable de l'émétine sur la poradénolymphite fistulisée a pu faire admettre l'étiologie amibienne (RAVAUT, BOULIN et RABAUT).

Les adénopathies iliaques (MONTEL) sont peut-être à ranger dans la même rubrique.

SUMMARY

The author describes his nosographic conception of amebiasis, founded on the biology of the ameba and on the physio-pathology and anatomo-pathology of amebiasis.

Two facts must be taken into consideration:

1° There exists an asymptomatic amebic infestation, without any manifestation of long duration; from this potential source of virus, the saprophytic condition may be transformed into pathological amebiasis following failure of the colic wall.

2° The ameba can only induce contact necrosis.

3° Amebiasis is practically limited to the couple colon-liver, and only a failure of the hepatic filter can induce visceral metastasis.

Colic amebiasis can be defined by: its way of appearance (first attack, relapse distant from the preceding attack, relapse shortly after the preceding attack), its predominant functional symptomatology (diarrhoea, dysentery, dyschezia), its short or long duration.

The secondary characters of the disease afford a complementary precision: limitation to the colon or extension to the liver, topographic prevalence of ulcerations (caecal, rectal, transverse, bipolar). Finally, among the main clinical features, excessive pains, secondary

avitaminosis and microbial associations should be taken into consideration.

From another nosologic viewpoint the following forms should be pointed out: colic amebiasis of short duration with diarrheic or dysenteric manifestations; colic amebiasis of long duration with dysenteric manifestations; colic amebiasis of long duration with diarrheic manifestations; colic amebiasis of long duration with diarrheic manifestations and nutritional disorders; amebiasis of long duration with dyschezia; cecal and rectal localizations; amebobacillary dysentery; non specific para-amebic colitis; delayed consequences.

The clinical symptoms of hepatic amebiasis are much more simple. At the liver level, the ameba is the only agent; its necrotic activity does not induce either functional disorders, or neuro-vegetative, or nutritional perturbations. The difficulty lies in the statement of a lesional diagnostic: hepatic amebiasis in dispersed islands (conventional presuppurative hepatic amebiasis), confluent hepatic amebiasis (amebic abscesses of the liver).

The clinical symptoms of respiratory amebiasis are also relatively simple: extension by degrees of a process of hepatic necrosis in disseminated islands, pneumonitis or abscesses; metastatic abscesses or pneumonitis due to a failure of the hepatic filter.

The extra-colo-hepato-respiratory amebiasis is due to an amebic necrotic process: pericardiac, urinary, splenic, skin amebiasis, on one hand, amebic metastasis due to the failure of the hepatic and pulmonary filters; on the other hand.

The frequency of a case history of amebiasis in sprue and in ulcerohemorrhagic colitis should be pointed out.

Marseille.

Discussion.

FRED SIGUIER. — C'est avec joie que je retrouve aujourd'hui l'enthousiasme qui, dans tant de domaines, anime mon ami F. BLANC, et les divergences amicales qui, parfois, nous opposent.

— En ce qui concerne les *accidents post-opératoires des amibiases aiguës cæcales indûment appendicectomisées*, nous en avons vu tous deux suffisamment d'exemples pour être définitivement convaincus de leur réalité. Par contre, je n'ai relevé qu'une seule fois, en France métropolitaine, des suites opératoires orageuses chez une trentaine d'amibiens appendicectomisés.

— Quant au problème du *traitement d'épreuve émetinien dans les colites amibiennes*, il y aurait beaucoup à en dire. Non qu'on puisse douter de sa valeur dans le cadre précis de l'amibiase hépatique où son action irremplaçable emporte la conviction. Mais dans le cas des *amibiases intestinales chroniques à forme non dysentériques*, je

ne partage guère l'optimisme de BLANC. Que l'émétine puisse agir de façon inespérée dans une colite amibienne sans spécificité clinique bien tranchée, je l'accorde volontiers. Mais c'est loin d'être la règle, et même dans ces cas, il me semble exceptionnel que l'on enregistre un effet éclatant, *comparable à ce que l'on observe dans l'amibiase hépatique*, démonstratif. Et en regard de quelques succès, souvent anecdotiques, quelle masse de déboires, dans des colites pourtant cliniquement comparables...

— D'ailleurs, la comparaison est dans ce domaine fertile en réflexions. Si l'on choisit au hasard, dans un groupe de colitiques chroniques qui, incontestablement, ont été (et seront peut-être un jour à nouveau) des amibiens, 100 sujets en période non évolutive et que l'on compare leur syndrome clinique à ceux de 100 malades atteints de colite banale non amibienne, je défie quiconque de pouvoir établir une différenciation entre leurs malaises. Et qu'on traite les uns et les autres par l'émétine ou un placebo injectable, les résultats sont en règle comparables — dans le sens de l'échec.

— Enfin, je dois avouer que je suis un peu étonné de voir tant d'amœbologues et parasitologues distingués réunis aujourd'hui, mettre l'accent, uniquement, sur l'aspect parasitaire, spécifique et original, de l'*amibiase* intestinale, *stricto sensu*. Que l'amibiase occupe une place à part dans le cadre des affections coliques par son tropisme hépatique, la gravité de cette complication, la crainte des résurgences évolutives lointaines et l'intérêt d'un traitement spécifique, surtout précoce, nul ne le conteste. Mais à la réflexion, cette conception n'est valable *qu'à certains moments de la maladie*, lors de l'infestation première, puis lors de ses poussées évolutives. Mais en métropole et bien que l'ancien amibien risque à tout moment de redevenir un amibien actuel, et un futur amibien, l'immense majorité de ces sujets sont essentiellement des colitiques — et des colitiques sans spécificité particulière. Ce n'est pas faire preuve d'irrévérence que de taxer toutes les muqueuses de l'organisme d'un certain manque d'imagination, car la gamme de leurs réactions est assez limitée, quel que soit l'étage où elles se manifestent. Il n'est pas beaucoup plus logique d'écraser un ancien amibien sous le poids des médications anti-parasitaires, durant les longues périodes où sa colite est déshabitée, qu'il n'est souhaitable de soumettre un bronchorrhéique en rupture de poussée infectieuse à une antibiothérapie massive permanente, ou un gastritique à une thérapeutique anti-ulcéreuse ininterrompue. Je schématise grossièrement, bien sûr. Mais ce rappel au bon sens clinique quotidien éviterait à beaucoup d'amibiens en phase de colite déshabitée des thérapeutiques pour le moins inutiles.

— Par contre, lors des périodes où s'affirme au clinicien et au parasi-

tologue l'authenticité de l'amibiase amibienne, tout l'arsenal anti-parasitaire — que mon ami SCHNEIDER ne pouvait évidemment épuiser en une demi-heure — doit être mis en jeu, ce qui n'est pas souvent appliqué avec la ténacité désirable. Bref, il est à peine paradoxal d'écrire que sur les 3.000 amibiens qui font l'objet de mon exposé, beaucoup n'avaient pas été traités spécifiquement assez longtemps, mais plus de la moitié étaient victimes d'un traitement anti-parasitaire inutile.

— Telles sont les raisons pour lesquelles est indispensable l'utilisation d'une nomenclature internationale tendant à préciser les principaux traits cliniques et évolutifs — et non plus seulement parasitologiques — de l'amibiase considérée, avant de rapporter les résultats des traitements qui leur furent appliqués.

— Car enfin ! à lire certaines « statistiques », notamment étrangères où figurent non sans quelque pompe deux douzaines de sujets traités et guéris par une thérapeutique invariablement supérieure à celle qui régnait le semestre précédent, on ne peut que se demander de quoi elles parlent : de passeurs de kystes sans signes cliniques, de colites amibiennes à éclipses, de poussées dysentériques franches ?

— Pour examiner correctement un colitique, quel qu'il soit, amibien ou non, il faut, outre les examens para-cliniques courants, plusieurs heures, dont celles qui se consacrent à l'approche psychologique de ces sujets ne sont pas les moins importantes. Il faut avouer que ce ne sont ni des malades de collectivité, ni des malades de dispensaire, ni des malades d'hôpital.

— Et puisque l'heure est aux vœux... Il serait tentant d'orienter vers des recherches statistiques enfin sérieuses un groupe d'études comportant entre autres des parasitologues, des internistes, des gastro-entérologues, des psycho-somaticiens (non fanatiques) etc., qui, durant une période prolongée, comparerait la pathologie des colitiques, amibiens et non amibiens.

— Portant sur plusieurs milliers de malades (dont chacun serait observé séparément par les divers membres de cette équipe), je me hasarde à en prévoir la conclusion d'ensemble : *hormis la phase d'infestation initiale et quelques poussées évolutives à éclipses, l'amibe, dans la majorité des cas d'amibiase intestinale, a moins d'importance que le côlon.*

M. V. RIOU. — Je suis pleinement d'accord avec F. BLANC pour tout ce qui est analytique dans son remarquable rapport ; je ne suis pas aussi convaincu par quelques interprétations et affirmations de détail ; par exemple lorsqu'il envisage l'alcoolisme comme cause favorisante : c'est vrai dans certains cas, mais pas toujours ; c'est ainsi que chez les Européens la morbidité par amibiase a décuplé au

Tonkin entre 1941 et 1945, alors que tout approvisionnement en vin était supprimé. Il a raison de dire que les observations concernant l'amibiase varient suivant les différentes régions du globe ; pourquoi considère-t-il alors comme redoutable une ablation de l'appendice pratiquée à tort chez un amibien ? C'est parfois vrai dans le Sud-Est Asiatique mais bien rarement en Europe ; je connais au moins une quarantaine d'amibiens qui ont subi en France, sans incident consécutif une appendicectomie justifiée ou non.

Quant à l'amibe *tetragena* qui serait une commensale de l'intestin, ne causant aucun trouble, qu'en sait-on au juste ? pourquoi une amibe non directement pathogène ne pourrait-elle pas engendrer des manifestations en perturbant, par sa seule présence, la flore microbienne intestinale associée ? pourquoi même ne pourrait-elle pas, chez certains porteurs provoquer des phénomènes allergiques, des troubles neurovégétatifs notamment ? M. F. ANDRÉ a en effet invoqué dans l'amibiase la possibilité d'un phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN pour expliquer l'apparition d'abcès hépatiques multiples et aussi des lésions ulcéronécrosantes des formes coliques ou hépatiques suraiguës. Il ne s'agit que d'hypothèses, mais on ne peut les rejeter *a priori*, quand on connaît la complexité pathogénique de l'amibiase.

Pour terminer, je voudrais signaler un détail de sémiologie permettant de préciser les dimensions de la flèche hépatique : au lieu de pratiquer la classique percussion au doigt, je remplace le médius de la main droite par un marteau à réflexe de DÉJÉRINE ; je peux ainsi effectuer une percussion forte pour délimiter la partie supérieure du foie et une percussion douce et même plus fine qu'au doigt pour délimiter le bord inférieur.

Dans la recherche d'une localisation amibienne hépatique, cette technique a une supériorité sur les autres procédés d'investigation provoquant l'ébranlement douloureux du foie : en appliquant le médius de la main gauche au niveau des espaces intercostaux ou au niveau du lobe gauche dans le creux épigastrique, et percutant avec le marteau à réflexe tenu de la main droite, on peut localiser très aisément une zone douloureuse, même très limitée.

M. R. DESCHIENS rappelle que les aspects cliniques sont en partie fonction de l'origine géographique des souches contaminantes, que c'est en Extrême-Orient (Indochine, Indonésie) et en Afrique (Égypte, Maroc, Congo), que le syndrome dysentérique est le plus fréquent ; il est relativement rare en Amérique Tropicale (Venezuela, Colombie) où la colite chronique muqueuse est la règle.

L. ESPINOZA. — Je me permets de poser une question se référant au syndrome colitique post-amibien ou ex-amibien. Dans mon expé-

rience personnelle sur l'amibiase chronique (je crois que 80 0/0 des amibiens dans mon pays l'Équateur, sont chroniques), j'ai observé que dans un nombre de malades assez élevé, ceux-ci après avoir été rationnellement traités de leur amibiase et de leurs autres parasites associés, puis après un contrôle parasitologique répété négatif, soit coprologique, soit rectosigmoïdoscopique, on observait la persistance d'un syndrome intestinal avec douleur, météorisme, diarrhée ou constipation accompagné d'amaigrissement, c'est-à-dire un syndrome métamibien. Dans ces cas, aucun traitement spécifique anti-amibien n'est utile mais au contraire dangereux ; nous avons essayé un seul traitement avec des doses très élevées de testostérone, 250 mg. chaque 15 jours pendant 2 mois, puis chaque 30 jours pendant 4 mois, avec un résultat spectaculaire, c'est-à-dire avec amélioration immédiate et puis disparition complète du syndrome et guérison totale du malade.

M. DAO-VAN-TY. — A propos des signes de l'amibiase hépatique M. BLANC a parlé d'une leucocytose contingente. Je tiens à signaler que nous avons eu dans le service du docteur ANTOINE LAPORTE, à l'Hôpital Claude-Bernard, plusieurs cas d'amibiase hépatique ayant présenté un chiffre de leucocytes strictement normal. Malgré la température, l'hépatalgie, l'hépatomégalie, la leucocytose de ces cas a toujours oscillé entre 4.500 à 6.000 par millimètre cube. Notre opinion est qu'il n'existe pas toujours une *hyperleucocytose* dans l'*hépatite amibienne*.

À PROPOS DE LA NOMENCLATURE ET DE LA TERMINOLOGIE DANS LEURS RAPPORTS AVEC LA COMPRÉHENSION DU COMPORTEMENT BIOLOGIQUE DES AMIBES DYSENTÉRIQUES

Par LOUIS LAMY

Il est intéressant de constater que, pour ainsi dire tous les rapporteurs, qu'il s'agisse de biologie, d'épidémiologie, de diagnostic ou même de clinique, ont à un moment donné de leur exposé été conduits à envisager quelques points et à émettre quelques considérations personnelles sur ce sujet.

Ceci montre l'importance de cette question et l'intérêt qu'il y a, à se mettre d'accord sur les données actuellement bien établies.

En définitive, nous avons l'impression que si les termes étaient bien précisés et que si chacun s'astreignait à bien en respecter la

forme et le sens, l'accord et la synthèse seraient très facilement réalisés.

Sans entrer dans la discussion, nous pensons que nous pouvons admettre qu'il existe une espèce : *Entamoeba histolytica* puisque telle l'a désignée la Commission internationale de la Nomenclature Zoologique en 1955, définie par les caractères de son noyau, de ses kystes à 4 noyaux et la taille moyenne des trophozoïtes et des kystes.

Mais il est essentiel de faire abstraction complète de ce nom et surtout du sens du mot *histolytica*, qui ne doit éveiller dans l'esprit que les caractères morphologiques et non pas la virulence ou les caractères pathogènes qu'il peut évoquer.

Le comportement de cette espèce est en effet, autre chose : ce comportement est très complexe, très variable, très mouvant, pour des tas de causes et de raisons plus ou moins bien connues.

Ce comportement peut aller d'une agressivité puissante jusqu'à un commensalisme total avec entre les deux, toute une série d'intermédiaires. C'est à chacun de ces états qu'a été attribué, au cours de l'avancement très laborieux des recherches, des noms particuliers dont certains sont encore couramment usités. Ceci est normal : en effet qui pouvait savoir, il y a 80 ans, si la grande forme hématophage des dysenteries aiguës, dite *histolytica* était la même que la petite forme dite *minuta*. Pourquoi les kystes à 8 noyaux n'auraient-ils pas été ceux d'*histolytica*, les petits à 4 noyaux ceux de *minuta* ? Les observations se multipliant, le problème se compliquait et il est facile de comprendre les difficultés rencontrées pour définir les espèces et pour rapporter à chacune d'elles, les stades observés qui lui correspondent vraiment.

C'est dans tous ces intermédiaires de comportement que prennent place les espèces théoriques dont nous avons parlé. Comme l'a fait remarquer M. SWELLENGREBEL, à l'opposé du comportement *histolytica* agressif qui a donné son nom à l'espèce, se trouve le comportement que E. BRUMPT a désigné sous le nom de *dispar*, purement commensal.

Il suffit pour s'entendre d'admettre que les termes utilisés ne correspondent qu'à ces comportements, qu'il n'existe qu'une seule espèce *E. histolytica*, le reste des termes n'étant que des facilités de langage.

Naturellement il y a un autre point mais qui est d'un autre ordre, c'est de savoir si les sujets porteurs de formes appelées *minuta* sont ou non toujours susceptibles de présenter un jour, une amibiase maladie plus ou moins forte et s'il faut les traiter. Mais ce n'est plus de la biologie.

Il faut que le clinicien, à l'énoncé des termes : *histolytica*, *minuta*, *tetragena*, *dispar*... se dise simplement : j'ai affaire à l'espèce *E. histolytica* c'est-à-dire à une Amibe qui a les caractères morphologiques de l'Amibe dysentérique, mais qu'il essaie immédiatement de voir si cela répond au contexte clinique qu'il a observé et qu'il décide alors de ce qu'il doit faire et en particulier de la thérapeutique ou de la conduite à suivre.

SECTION 5

DONNÉES NOUVELLES CONCERNANT
LA THÉRAPEUTIQUE DE L'AMIBIASÉ

Présidence : le PROFESSEUR J. FRAGA DE AZEVEDO

TRAITEMENT MÉDICAL DE L'AMIBIASÉ

Par JEAN SCHNEIDER

Lorsqu'on envisage dans son ensemble la littérature médicale des cinquante dernières années et que l'on essaye de prendre connaissance des principaux travaux qui ont été consacrés au traitement de l'amibiase, on constate que les thérapeutes peuvent être classés en deux catégories :

La 1^{re} est celle que nous désignerons sous le vocable de *pharmacologistes*. Ceux-ci découvrent de nouveaux médicaments ou démontrent les premiers, l'activité de produits pharmaceutiques déjà connus, sur la symptomatologie de l'amibiase et sur le parasite lui-même ; ils ne s'intéressent en général qu'aux résultats immédiats, comme on le ferait au laboratoire.

La 2^e catégorie est celle des *cliniciens* (médecins traitants ou consultants) ; eux ne peuvent se contenter d'un bon résultat immédiat, car ils vont être responsables, pendant des mois, des années, de l'état de santé de leurs malades ; leur objectif est donc la guérison définitive.

Nous avons été amené ainsi à rassembler, d'un côté les conclusions des « pharmacologistes », ce qui nous a permis d'établir un inventaire des moyens et, d'autre part, à exposer divers schémas thérapeutiques, fruits de l'expérience des « praticiens » (*).

*
* *

(*) Cette distinction n'est, bien entendu, valable que pour les publications et non pour leurs auteurs, car on trouve parfois, sous la même signature, tantôt un article du type « pharmacologiste » tantôt un schéma thérapeutique du type « clinicien ».

Un survol rapide de la littérature médicale relève d'innombrables communications des « pharmacologistes » consacrées à tout nouveau médicament ; ces articles ont bien des points communs. Dans chacun d'eux, l'action du nouvel amœbicide sur les symptômes cliniques et sur les parasites est démontrée sur un nombre limité de malades et, bien entendu aussi, l'auteur y apporte son appréciation de la tolérance ; quelquefois même, l'activité du nouveau produit est comparée à celle de ses prédécesseurs.

La lecture attentive et successive de ces travaux est, en général, décevante, car elle ne permet tout au plus, dans l'immense majorité des cas, que de connaître des résultats favorables mais portant sur une observation de courte durée et nous ignorons tout du devenir du patient (*).

A cela, on pourra, bien entendu, nous objecter que, dans nombre de cas, les essais thérapeutiques ont été poursuivis dans des conditions d'environnement telles que les réinfestations sont inévitables et que rien ne permet de les distinguer des rechutes.

Aussi, faut-il attacher une grande importance aux travaux, plus rares, des « cliniciens ». Ceux-ci se sont attachés à l'étude de l'évolution de la maladie et ont essayé de dégager une ligne de conduite thérapeutique qui permettra, en faisant appel aux médicaments les plus actifs et les mieux tolérés, d'obtenir, dans les meilleurs délais, une guérison véritable de l'amibiase.

Dans le présent rapport, divisé en deux parties distinctes, nous nous sommes efforcé de mettre en lumière les travaux des « pharmacologistes » et ceux des « cliniciens », afin d'essayer de parvenir à une conclusion pratique.

Dans la première partie, nous nous efforcerons de dresser la liste des médicaments actuellement utilisables. Cet inventaire — nous nous en excusons à l'avance — sera forcément long et fastidieux puisque nous avons voulu situer tous les médicaments reconnus actifs à un degré ou à un autre et, ceci, depuis 1912, date à laquelle le chlorhydrate d'émétine ouvre la voie de la thérapeutique moderne de l'amibiase. Nous y avons réuni, non seulement les médicaments actifs sur l'amibe dysentérique elle-même, mais aussi ceux agissant sur la flore microbienne associée étant donnée l'interaction du couple amœbo-microbien dans la responsabilité des manifestations morbides de la maladie et aussi parce que, directement ou indirectement, ces médicaments ont une action sur la biologie de l'amibe dysentérique.

Certains s'étonneront de ne pas voir figurer dans notre étude,

(*) Trop souvent, il est fait état de 60 à 80 o/o de résultats favorables et ces pourcentages sont, pour la plupart, établis sans base statistique sérieuse.

comme on la trouve sous la plume d'autres auteurs, une différenciation concernant l'activité respective des médicaments vis-à-vis de l'amibe végétative ou du kyste amibien ; la raison en est que cette notion est, à notre avis, dépourvue de tout fondement, tout au moins en ce qui concerne le problème thérapeutique, et nous nous rallions entièrement à l'opinion de A. R. ADAMS (4) lorsqu'il écrit : « Je ne vois pas ce qui distingue un malade qui élimine des kystes d'un malade qui élimine des trophozoïtes, si ce n'est la consistance des selles : si les selles sont moulées, elles contiendront des kystes et, lorsque j'administrerai une purgation saline à ce même malade pour obtenir des selles liquides, j'y trouverai des trophozoïtes... »

A notre sens, il n'est qu'une seule classification des amœbicides, fort bien mise en lumière par F. BLANC (16) qui distingue :

1^o *Les amœbicides à « action tissulaire »* : Ce sont des médicaments diffusibles par voie sanguine et d'élimination urinaire qui, se fixant sur les tissus, atteignent l'amibe histolytique dans son habitat pariétal colique et dans ses déterminations viscérales, mais ne peuvent pas atteindre les amibes qui se trouvent dans la lumière du côlon.

2^o *Les amœbicides « de contact »* qui sont des médicaments dont le transit est strictement digestif, agissant par contact direct sur les amibes qui se trouvent dans le bol intestinal ou dans les ulcérations coliques superficielles.

Dans cette première partie, qui est consacrée aux médicaments de l'amibiase, nous ne parlerons pas des médications adjuvantes telles que le sous-nitrate de bismuth, les analgésiques, les antispasmodiques, les cures thermales... dont il sera question dans la deuxième partie de ce travail, car il ne s'agit pas, à proprement parler, de médicaments de l'amibiase elle-même, bien que ces moyens thérapeutiques soient souvent indispensables pour l'amélioration des malades.

La deuxième partie de ce rapport essaiera de faire le point du traitement médical de l'amibiase avec un certain nombre de schémas thérapeutiques établis en fonction de l'état actuel de nos connaissances.

PREMIÈRE PARTIE

Les médicaments de l'amibiase.

Dans cette première partie analytique, nous ne pourrions citer tous les travaux consacrés à chacun des produits examinés ; nous nous bornerons à en rappeler l'origine en essayant ensuite de faire le point actuel de nos connaissances à leur sujet et en exprimant,

chaque fois que nous le jugerons utile, notre opinion personnelle.

Dès l'abord, nous insisterons sur l'intérêt qu'il y a, pour le médecin, à disposer d'un grand nombre de médicaments anti-amibiens de composition chimique différente car étant donné ce que nous savons de la nécessité, dans la plupart des cas, d'un traitement prolongé de la maladie, il est sûr que, plus le traitement pourra être varié, à condition d'être efficace, moins grands seront les chances d'intolérance et les risques d'intoxication.

C'est volontairement que nous ne reprendrons pas, dans cette énumération, la liste des produits actuellement inutilisés et qu'on retrouve encore souvent dans la « check-list » de nombre d'articles et revues générales consacrés au traitement de l'amibiase. A l'heure actuelle, nul ne songera en effet à employer, pour traiter une amibiase, l'ipéca à la brésilienne, le Kho Sam, le lait de Popa, l'Uzara, le Chaparro Amargosa... ou bien encore l'iodoforme, le novarsénobenzol, etc.

Nous envisagerons successivement les médicaments d'origine végétale, les médicaments de synthèse et les antibiotiques d'origine fongique et nous terminerons cet exposé par la description de quelques associations médicamenteuses.

I. — Les médicaments d'origine végétale.

Depuis la plus haute antiquité, les vertus curatives de certaines plantes ont été utilisées dans le traitement des diarrhées et des dysenteries, plusieurs alcaloïdes ont été isolés de certaines de ces plantes, mais il a fallu aussi parfois bien des années avant qu'on reconnaisse aux meilleurs de ces alcaloïdes une action anti-amibienne particulière. C'est ainsi que près de 100 ans séparent la découverte de l'émétine par PELLETIER et MAGENDIE, des premiers essais thérapeutiques de ROGERS (108) et qu'un intervalle de temps du même ordre sépare l'isolement de la conessine de son utilisation thérapeutique.

A. — L'ÉMÉTINE

L'action anti-amibienne de l'ipéca était connue de longue date et si, depuis ROGERS, le traitement d'attaque de l'amibiase par l'ipéca lui-même est tombé en désuétude et que l'on n'utilise plus l'ipéca à la brésilienne ou les pilules de Segond, l'ipéca reste encore employé dans certaines associations médicamenteuses dont nous parlerons ultérieurement.

Le principe actif de l'ipéca est, on le sait, l'émétine, alcaloïde

isolé par PELLETIER et MAGENDIE en 1817, purifié par PELLETIER et DUMAS, en 1823.

C'est en 1912 que l'émétine sous forme de chlorhydrate est utilisée pour la première fois en injections parentérales dans le traitement de l'amibiase par ROGERS dont les travaux ont été inspirés par les recherches expérimentales de WEDDER (137) qui, l'année précédente, avait découvert l'activité *in vitro* de l'émétine sur l'amibe dysentérique. Dès ses premiers essais, ROGERS démontre de façon éclatante la supériorité de l'émétine sur l'ipéca et, dès cette date, le chlorhydrate d'émétine va prendre et conserver une place prépondérante dans la thérapeutique de l'amibiase.

Nous ne ferons que rappeler ici que cet alcaloïde se fixe électivement sur certains tissus et permet d'atteindre l'amibe histolytique à la fois dans les parois coliques et dans ses autres localisations viscérales. Par contre, l'émétine, administrée par voie parentérale, n'a pas d'activité sur les amibes (trophozoïtes ou kystes) qui se trouvent dans la lumière du colon.

Outre ses propriétés directes anti-amibiennes, l'émétine, par ses actions hémostatique, sédative, antispasmodique, agit sur les manifestations cliniques de la dysenterie.

Mais cette fixation tissulaire, facteur d'activité, est aussi la principale cause de la toxicité de l'émétine qui se fixe sur les muscles (cardiaque en particulier) et le système nerveux. Les troubles circulatoires, les troubles cardiaques, l'hypotension... sont la conséquence d'un surdosage.

L'émétine reste longtemps fixée sur les tissus et de cette double notion : fixation tissulaire et longue durée de la fixation, découlent un certain nombre de précautions : l'émétine doit être administrée à des doses très précises : 0 g. 010 par kilogramme, dose totale pour une cure et une période de 6 semaines doit séparer deux cures émétiniennes.

Elle est habituellement administrée par voie sous-cutanée, en injection de 0 g. 020 à 0 g. 080, selon les cas.

Certains auteurs ont employé l'émétine par voie veineuse : c'est PETZEKATIS (101) qui, le premier, en 1924, a utilisé cette voie d'introduction que certains auteurs considèrent comme dangereuse. Plus récemment, MILLISCHER (92) continue à considérer que cette voie est préférable à toute autre. En réalité, la voie intraveineuse n'est recommandable que dans les cas où pour des raisons diverses, les injections sous-cutanées sont difficiles à pratiquer.

Dans l'idée de diminuer la toxicité cardio-vasculaire de l'émétine, on a préparé un camphosulfonate d'émétine (Émétoplix, présenté en ampoules de 2 ml. de solution contenant 0 g. 056 de camphosulfonate équivalant à 0 g. 040 de chlorhydrate).

Ce sel peut être utilisé en lieu et place du chlorhydrate ; il est aussi actif et mieux toléré. Personnellement, nous l'employons de préférence au chlorhydrate.

L'émétine peut aussi être administrée par voie orale, soit sous forme de chlorhydrate, en pilules convenablement enrobées, comme l'a montré SHRAPNEL (126), soit sous forme d'iodure double d'émétine et de bismuth, comme l'ont préconisé LEBŒUF (75) et A. DU MEY (91).

C'est DOBELL (48) qui a codifié l'emploi de cet iodure double (E. B. I.). Si, dans notre pays, ce mode d'administration de l'émétine n'est guère utilisé, il faut souligner que les médecins anglo-saxons l'emploient largement et que ADAMS (4), WOODRUFF (140) entre autres considèrent que l'E. B. I. est un des meilleurs médicaments de l'amibiase ; ils prescrivent, chaque soir, la prise, par voie orale, d'une dose de 0 g. 180 pendant 10 jours consécutifs (le médicament est pris au coucher, après administration d'un sédatif). Aux yeux de WOODRUFF (140) l'E. B. I. est peut-être encore à l'heure actuelle le meilleur anti-amibien.

En conclusion, l'émétine, administrée par voie parentérale (chlorhydrate ou camphosulfonate) reste le meilleur médicament anti-amibien à fixation tissulaire, l'émétine buccale pouvant être utilisée comme un amœbicide de contact et, à un degré moindre, comme un amœbicide tissulaire.

Si l'émétine reste toujours classée dans les médicaments d'origine végétale, nous rappellerons que sa synthèse vient d'être réalisée et qu'au cours des recherches qui ont abouti à cette synthèse, des analogues de l'émétine ont été découverts, parmi lesquels la 2-déhydro-émétine, que nous étudierons ultérieurement, avec les médicaments synthétiques.

B. — LA CONESSINE ET LES EXTRAITS D' « HOLARRHENA »

Les *Holarrhena* sont des apocynacées dont 28 espèces ont été décrites et dont la plupart contiennent des alcaloïdes actifs à l'égard de l'amibe dysentérique. De longue date, les vertus de l'*Holarrhena anti-dysenterica* ont été utilisées aux Indes et, plus récemment, celles d'*Holarrhena floribunda* ont été mises en évidence en Afrique.

a) *La Conessine*. — Le principe le plus actif, qui représente 60 0/0 des alcaloïdes totaux, est la conessine qui a été isolée par HAINES dès 1858 (63), mais ce n'est qu'à la suite des travaux de DURIEUX et collaborateurs (51) et de TANGUY et coll. (132) à Dakar, que la conessine vient prendre place dans la pharmacopée de l'amibiase, à partir de 1940.

LAVIER et CROSNIER (73), en 1948, confirment les bons résultats

obtenus en Afrique occidentale, mais signalent aussi que le traitement provoque de sérieux phénomènes d'intolérance dont les plus fréquents sont des troubles psychiques.

Actuellement, à la suite de CROSNIER et DARBON (39) la plupart des médecins ont abandonné la conessine elle-même au profit du dibromhydrate d'aminooxy-conessine (Néo-Roquessine) qui, entre les mains des auteurs cités ci-dessus, s'est montré aussi actif que la conessine elle-même et mieux toléré. Le médicament est administré par voie orale, sous forme de comprimés. Pour l'adulte, les auteurs utilisent des comprimés à 0 g. 10 qu'ils administrent selon la posologie suivante : 0 g. 50 par jour pendant 5 jours consécutifs, 0 g. 40 les quatre jours suivants, 0 g. 30 pendant trois jours, 0 g. 20 pendant deux jours, enfin 0 g. 10 le dernier jour du traitement.

Chez l'enfant, on utilise des comprimés dosés à 0 g. 02 en administrant, chaque jour, une dose de 0 g. 10 en 5 prises, la dose totale étant fixée à 0 g. 60.

Malgré la meilleure tolérance du dibromhydrate d'aminooxy-conessine, comparée à celle de la conessine, on observe encore, chez certains malades, des phénomènes tels que : tremblement, insomnie, agitation psychomotrice, parfois même des troubles psychiques plus sérieux ; pour les atténuer, il est recommandé de lui associer des sédatifs (Phénergan, gluconate de calcium, tranquillisants divers...). La crainte de ces phénomènes d'intolérance justifie la contre-indication formelle de l'emploi des alcaloïdes de l'*Holarrhena* chez les éthyliques et chez les sujets présentant un état de dystonie neuro-végétative.

A notre avis, le dibromhydrate d'aminooxyconessine qui, comme la conessine, est un amœbicide à fixation tissulaire, doit être réservé au traitement de l'amibiase hépatique, soit pour le traitement d'attaque — s'il y a une contre-indication formelle à l'émétine — soit, surtout, comme complément du traitement émétinien.

b) *Les extraits totaux d'Holarrhena*. — A l'époque où l'on ne connaissait pas encore le dibromhydrate d'aminooxyconessine, pour minimiser les troubles de la conessine, on entreprit l'étude de l'activité anti-amibienne des extraits totaux d'*Holarrhena*, laquelle avait déjà été démontrée par MAJUNGAR (85), aux Indes, en 1930. Ainsi, en 1948 et 1949, CROSNIER (37), RIOU (107), CANET (25) rapportaient des résultats favorables obtenus en administrant chaque jour, pendant une semaine, 8 pilules dosées à 0 g. 05 d'extraits totaux d'*Holarrhena*.

Actuellement, nombre d'auteurs estiment avec CROSNIER et DARBON (39) que le dibromhydrate d'aminooxyconessine est aussi bien toléré et plus actif que les extraits totaux d'*Holarrhena*, lesquels ne sont plus guère utilisés.

C. — LA GLAUCARUBINE
ET LES EXTRAITS DE SIMAROUBA

a) *La Glaucarubine*. — Ce médicament a été isolé de *Simaruba glauca* dont l'action anti-amibienne était connue depuis longtemps par HAM et coll. (64), en 1954.

La Glaucarubine n'est ni un alcaloïde, ni un glucoside, mais un ester de l'acide hydroxy-2 méthyl-2-butyrique dextrogyre et d'un hexahydroxylactone de glaucarubol. Son activité anti-amibienne expérimentale (*in vitro* et *in vivo*) a été démontrée au laboratoire par CUCKLER et SMITH (42) et par PHILIPS (102).

Les premiers essais cliniques ont été menés par DELPOZO (44), au Mexique, par WOODRUFF (140), en Angleterre, par ASSENDELFT (14) aux U. S. A. et ELSDON-DEW (53), en Afrique du Sud.

Les résultats obtenus varient selon l'expérimentateur, le lieu et le mode de traitement :

— WOODRUFF, dont l'étude porte sur 76 malades, a observé 25,7 0/0 de rechutes (17 cas sur les 66 sujets qui ont pu être suivis), mais l'analyse de son travail montre que les pourcentages de rechutes varient selon les doses ; il a, en effet, utilisé des doses allant de 1 à 10 mg./kg. par jour pendant 10 jours consécutifs ; or, chez les sujets recevant plus de 4 mg./kg. par jour, la proportion de rechutes a été relativement faible (12 0/0 après un mois d'observation) ; mais, lorsque la dose utilisée atteint ou dépasse 8 mg./kg., la tolérance devient mauvaise (nausées).

— DELPOZO qui, lui aussi, utilise des doses extrêmement variées (10 à 280 mg. par jour pendant des périodes allant de 5 à 32 jours), enregistre, sur 78 cas, 2 échecs immédiats, et chez 54 malades, qui ont pu être régulièrement suivis, 8 rechutes.

— ASSENDELFT observe 70 0/0 d'échecs en utilisant la dose de 5 mg. par jour pendant 10 jours ; 2 de ces malades ont présenté des vomissements sérieux.

Les manifestations d'intolérance les plus fréquentes rapportées par ces divers auteurs sont l'anorexie, les nausées, la diarrhée ; plus rarement, des vertiges et des vomissements ; exceptionnellement, une leucopénie. Enfin, récemment, PEDOYA et coll. (100), qui ont obtenu de bons résultats chez 7 malades sur 10 traités par la Glaucarubine, ont noté un abaissement notable du taux de la prothrombine au cours du traitement.

Dans toute la littérature consacrée à ce médicament, nous n'avons relevé aucun renseignement concernant l'absorption, l'élimination, la fixation tissulaire, et il n'a été fait état d'aucun essai de traitement

de l'amibiase hépatique ou de toute autre localisation extra-intestinale de l'amibiase ; le médicament se présente comme un amœbicide de contact.

En conclusion, ce médicament d'origine végétale ne paraît pas devoir être utilisé dans le traitement des formes aiguës ; il constitue plutôt un médicament d'appoint, à utiliser dans les cures de consolidation, à des doses allant de 3 à 5 mg./kg. par jour, pendant 8 à 10 jours. Il semble recommandable de suivre attentivement l'hémo-gramme et la crase sanguine au cours de ce traitement.

b) *Les extraits totaux de Simarouba*. — On utilise aussi en France, sous une forme spécialisée (Amibiasine) un extrait de *Simaruba glauca* contenant divers alcaloïdes ; il est présenté sous forme, soit d'un liquide contenant 2 g. 50 d'extrait de Simarouba pour 100 ml., soit de dragées dosées à 0 g. 050 d'extrait. Les doses usuelles sont de 6 à 12 cuillerées à café ou de 12 à 24 dragées par 24 heures.

Ce médicament qui a une action amœbicide de contact, est utilisable comme thérapeutique d'appoint dans le traitement de fond des colites amibiennes.

II. — Les anti-amibiens de synthèse.

A. — LES MÉDICAMENTS ARSENICAUX

L'emploi des médicaments arsenicaux dans le traitement de l'amibiase a commencé avec le Néo-Salvarsan (MILIAN, 1911) et le Novar-sénobenzol (RAVAUT, 1916). Mais c'est avec les travaux de MARCHOUX (87) que l'action directe de l'arsenic sur l'amibe dysentérique a été recherchée et démontrée.

1) *L'acétarsol* (Stovarsol). — Ce médicament, décrit par FOURNEAU (59) est l'acide acétylamino-3 hydroxy-4 phénylarsinique. Il contient 27,3 0/0 d'arsenic ; il a été le premier médicament arsenical utilisé avec l'idée d'une action anti-amibienne de contact par MARCHOUX, en 1923.

L'acétarsol, actif par voie orale, s'emploie sous forme de comprimés dosés à 0 g. 250. La posologie usuelle est de 2 comprimés par jour pendant des périodes allant de 5 à 20 jours ; chez l'enfant, les doses sont réduites proportionnellement à l'âge (0 g. 050 de 1 à 2 ans, de 0 g. 100 de 3 à 5 ans, 0 g. 150 de 6 à 9 ans, 0 g. 200 de 10 à 13 ans).

Nous ne nous étendrons pas plus longuement ici sur l'activité et les différents modes d'emploi de ce médicament qui est connu de tous les spécialistes et qui demeure un des médicaments arsenicaux

le plus employé dans le traitement de l'amibiase ; il est surtout recommandé dans le traitement des formes colitiques simples et dans les traitements de consolidation. Les incidents d'intolérance sont ceux des arsenicaux en général (céphalée, diarrhée, exanthème).

Ce médicament n'a aucune action sur les formes viscérales de l'amibiase ; c'est un amœbicide de contact.

2) *Le carbarsone*. — L'acide *p*-carbamido phénylarsinique a été décrit par LEAKE (74) en 1932 ; il contient 28,8 0/0 d'arsenic. Les premiers essais cliniques ont été faits par REED (106) l'année de sa découverte.

Le carbarsone est considéré par la plupart des spécialistes comme un équivalent de l'acétarsol. Certains auteurs lui reconnaissent une activité légèrement supérieure et une moindre toxicité, l'opinion inverse étant soutenue par nombre d'autres spécialistes.

Il est actif par voie orale, employé sous forme de comprimés dosés à 0 g. 250 ; sa posologie usuelle varie de 0 g. 500 à 0 g. 750 par jour chez l'adulte pendant 10 jours consécutifs. Son mode d'action, sa tolérance, sa toxicité sont en tous points comparables à celles de l'acétarsol.

Nous rapprocherons du carbarsone les thioarsenites qui en dérivent :

ANDERSON (7) a préparé un oxyde de carbarsone plus actif, mais plus toxique que le carbarsone lui-même, que l'on a ensuite détecté en remplaçant l'atome d'oxygène par un groupement SH.

Divers thioarsenites ont été ainsi préparés dont : le carbamido-4 phénylarsinodithioglycolate de sodium et le mélaminyl-4 phénylarsinodithioglycolate de sodium.

Le premier de ces deux produits a été utilisé par ANDERSON ; nous-mêmes avons étudié l'un et l'autre en les administrant par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 100, à des doses de 0 g. 100 à 0 g. 400 par jour pendant 7 jours consécutifs (118).

Ces dérivés se sont montrés actifs tant sur les manifestations cliniques que sur les parasites.

Notre expérimentation a été abandonnée lorsque nous avons pris connaissance d'accidents toxiques observés par d'autres auteurs et nous partageons l'opinion de SIGUIER (128) qui considère que ces thioarsenites malgré leur activité, sont trop toxiques, pour être utilisés comme médicaments usuels de l'amibiase.

3) *Le glycobarsol* (Milibis). — C'est un glyco-arsinilate de bismuth qui contient 15 0/0 d'arsenic et 41,8 0/0 de bismuth. Son étude expérimentale a été faite par HAUER (66) et par DENNIS et coll. (47).

Le médicament est actif par voie orale ; il est employé sous forme de comprimés dosés à 0 g. 500.

Les premiers essais cliniques ont été publiés par DENNIS et BERBERIAN (47), en 1949. Dans leur travail, les auteurs rapportent que 28 malades ont été traités avec une dose quotidienne de 1 g. 500 pendant 7 jours consécutifs : les résultats ont été satisfaisants et seuls 3 malades sur 28 auraient présenté une rechute. Mais, ultérieurement, WILMOT (138) n'observe que 23,8 0/0 de succès immédiats, au prix d'incidents d'intolérance tels que nausées et diarrhée.

Notre expérience personnelle se rapproche de celle de WILMOT et de quelques autres ; aussi notre avis est-il que le glycobarsol ne mérite pas de prendre une place particulière dans la pharmacopée anti-amibienne.

4) *L'arsthinol* (mercapto-arsénol) (Amœbal). — C'est le N-2 acétylamino 4[méthylolcyclo (éthylène dimercapto arséno)]phénol.

Ce produit a été décrit par E. FRIEDHEIM (60) sous le nom de STb. Il résulte de la combinaison de l'acétarsol (Stovarsol) et du mercaptopropanol (B. A. L.) obtenue dans l'idée de réduire les effets toxiques de l'arsenic, tout en lui laissant son activité thérapeutique.

Ce dérivé est utilisé par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 10.

Les premiers essais de traitement de l'amibiase avec ce médicament (qui avait été d'abord utilisé dans le traitement du pian) ont été menés par LEVY (76) en 1952, puis par MOST (96) et par LOUGHLIN (78) en 1954. La posologie a varié de 10 à 20 mg./kg. par jour en une prise unique quotidienne pendant 5 à 10 jours. A la suite de ces essais, la posologie a été fixée à 10 mg./kg. par jour (avec maximum de 500 mg.) pendant 5 jours.

L'arsthinol est un produit actif sur les parasites qu'il fait disparaître dans les selles ; il agit comme le Stovarsol.

Les incidents d'intolérance (12 0/0 des cas traités par Most) sont ceux que l'on observe habituellement dans l'arsénothérapie.

Comme les autres arsenicaux, employé par voie orale, l'arsthinol, amœbicide de contact, n'a pas d'action sur les formes extra-intestinales de l'amibiase.

5) *Le sulfarside*. — L'acide *p*-sulfamido-*o*-aminophénylarsinique a été décrit par J. TRÉFOUEL et ses collaborateurs (135) en 1951. Il est obtenu par combinaison d'un sulfamide et d'un arsenical, avec le double objectif de réduire la toxicité de l'arsenic et d'utiliser l'action antibiotique du sulfamide.

Nous avons, avec G. MONTEZIN (119) démontré, au laboratoire, l'activité de ce produit sur l'amibiase expérimentale du rat.

Ces essais ont été suivis d'une expérimentation clinique menée avec R. DUPOUX (120) en 1951 et 1952, simultanément à Paris et à Tunis : 50 malades atteints d'amibiase intestinale (aussi bien formes

dysentériques que formes subaiguës et chroniques) ont été traités et les résultats immédiats observés, après administration par voie orale de 3 à 4 g. par jour, pendant 10 jours, ont été très satisfaisants.

Le médicament a, dans l'ensemble, été bien toléré ; dans quelques cas cependant, il a provoqué des douleurs abdominales transitoires et exceptionnellement de la diarrhée.

La découverte de l'activité anti-amibienne du diphétarson nous a incité à abandonner le sulfarside au profit de ce nouvel arsenical qui, à moindres doses, se montrait plus actif et encore mieux toléré.

6) *Le diphétarson* (Bémarsal). — C'est le sel sodique du bis(*p*-arsonophénylamino) 1-2 éthane.

Son activité expérimentale a été démontrée au laboratoire par COSAR (35), en 1952.

Dès ces premières constatations, qui montraient un coefficient thérapeutique supérieur à celui du sulfarside, nous avons, en collaboration avec R. DUPoux (121) utilisé ce médicament, pour le traitement de l'amibiase intestinale.

Dans une première série d'essais, nous avons traité 149 malades, en leur administrant, par voie orale, des comprimés dosés à 0 g. 500, à la dose quotidienne de 2 à 2 g. 50 pendant 10 jours consécutifs. Les 92 malades, qui ont pu être suivis pendant des périodes allant jusqu'à 11 mois, ont été guéris dans une assez forte proportion puisque nous n'avons observé que 15 rechutes parasitologiques ; tous ces malades, sauf 1, ont vu leurs parasites disparaître à la suite d'une deuxième cure.

Ces résultats initiaux ont été confirmés ultérieurement par CHARMOT (29), par SOHIER (130) et par un grand nombre d'autres auteurs.

La posologie usuelle du diphétarson est, pour les adultes, de 2 g. par jour pendant 10 jours ; pour les enfants, de 0 g. 050 par kilogramme et par jour, pendant 10 jours consécutifs.

Comme les précédents amœbicides arsenicaux, le diphétarson n'est actif que sur les formes intestinales de l'amibiase car il agit comme un amœbicide de contact. Il est beaucoup mieux toléré que les autres arsenicaux que nous avons eu l'occasion d'employer, mais il partage avec eux les inconvénients d'intolérances à l'arsenic et, de ce fait, est contre-indiqué chez les malades reconnus intolérants à l'arsenic.

Nous verrons plus loin que le diphétarson a aussi été combiné à un antibiotique : la spiramycine.

7) *Le polybenzarol* (Benzodol). — C'est l'acide poly(méthylène 4-hydroxybenzène arsonique) dont la synthèse a été effectuée par FAITH (57) en 1959.

Cet arsenical a fait l'objet d'essais cliniques de SAWADA (114),

HOEKENGA (70), de ALLEN et WELLS (5). Ces derniers auteurs ont rapporté des résultats de traitement de 60 cas d'amibiase intestinale qui ont reçu, chaque jour, 1 g. 50 de polybenzarol pendant 10 jours consécutifs ; 53 de ces malades ont pu être suivis pendant quelque temps et 47 d'entre eux ont paru guérir. Les 6 autres malades, chez lesquels le traitement avait échoué, ont reçu une deuxième cure identique à la première, et 3 d'entre eux ont alors été guéris ; pour les 3 autres, la thérapeutique est restée encore sans effet.

Dans tous les cas, la tolérance du médicament a été bonne.

Ces résultats sont encore trop récents et trop fragmentaires pour que l'on puisse, à l'heure actuelle, préciser la place que ce nouvel amœbicide pourra prendre dans le traitement de l'amibiase.

En conclusion, un grand nombre de médicaments arsenicaux sont à la disposition des médecins. Parmi ceux-ci, nous donnons, jusqu'à nouvel ordre, la préférence au *diphétarsone*, qui se montre à la fois le mieux toléré et le plus actif de tous les produits que nous avons utilisés.

B. — LES DÉRIVÉS IODÉS ET LES OXYQUINOLÉINES

C'est en 1921 que MULHENS et MENK (97) ont, les premiers, introduit un dérivé iodé de l'oxyquinoléine dans la pharmacopée de l'amibiase.

Depuis cette époque, l'arsenal thérapeutique anti-amibien s'est enrichi de plusieurs médicaments dont les uns sont des iodo-quinoléines, les autres, soit des dérivés iodés non quinoléiniques, soit des quinoléines non iodées.

1) *Iodoquinoléines*.

1) *Chiniofon* (Yatren 105 ou Mixiod). — Le 7-iodo 8-hydroxy-quinoléine 5 sulfonate de sodium ou Yatren 105, décrit par MULHENS et MENK (97), contient 33 0/0 d'iode.

Ce produit a été très largement utilisé. Il est administré par voie buccale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 250 à la posologie usuelle de 6 à 7 comprimés par jour pendant 7 jours consécutifs, les cures pouvant être répétées après des intervalles de quelques semaines. Il peut aussi être employé par voie rectale, sous forme de lavements.

A l'heure actuelle, il est abandonné par de nombreux auteurs, au profit de médicaments plus récents.

2) *Iodochlorohydroxyquinoléine* (Vioforme). — Le 7-iodo 5-chloro 8-hydroxyquinoléine a une teneur en iode légèrement plus élevée que celle du Yatren (41,5 0/0). Il a été introduit dans la thérapeutique de l'amibiase par ANDERSON (6) en 1931 et est utilisé sous forme de comprimés dosés à 0 g. 250, la posologie usuelle étant de 0 g. 750 par jour pendant 10 jours. Il est surtout employé sous forme d'Entéro-Vioforme (comprimés dosés à 0 g. 250) obtenu par l'adjonction au Vioforme d'un émulsifiant : la Sapamine, destiné à disperser, sur la muqueuse intestinale, le Vioforme insoluble.

L'Entéro-Vioforme, amœbicide de contact bien toléré, est prescrit pour le traitement des formes chroniques et subaiguës de l'amibiase, à la dose quotidienne de 2 à 3 comprimés, répétée pendant 8 à 10 jours.

3) *Diodoxyquinoléine* (Diodoquine ou Direxiode). — La 5-7 diodo-8 hydroxyquinoléine a tout d'abord été étudiée aux États-Unis par ARNETT (13), en 1939, mais ce sont surtout les travaux de MORTON (94), en 1945 et de ARMSTRONG (11), en 1949, qui ont mis en évidence la supériorité de cette nouvelle iodoquinoléine sur les médicaments précédents ; sa forte teneur en iode (64 0/0) expliquerait, pour certains, sa meilleure activité.

Un nombre considérable de publications émanant d'auteurs très divers confirment l'intérêt de ce médicament qui est, lui aussi, un amœbicide de contact. Il est utilisé par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 210 et la posologie usuelle, chez l'adulte, comporte la prise quotidienne de 6 à 8 comprimés (répartis en 3 prises aux repas) pendant 15 à 20 jours consécutifs.

Nous l'utilisons couramment, en alternance avec le diphétarsonne, dans le traitement de consolidation de l'amibiase intestinale.

Chez l'enfant, les doses varient de 0 g. 210 par jour (pour les nourrissons) à 1 g. 40 par jour (pour les enfants de 7 à 12 ans).

Malgré sa forte teneur en iode, il ne provoque qu'exceptionnellement des incidents d'intolérance ou d'iodisme.

2) *Autres médicaments iodés.*

Certains auteurs, estimant que l'action anti-amibienne des iodoxyquinoléines est due à la présence d'iode, ont expérimenté, avec des succès divers, des iodiques, parmi lesquels nous citerons :

1) *Le Protistène*, dérivé sodique de l'acide 3'5'3"5"tétraiodo 4'4"dioxytriphénylméthylcarboxylique 2.

Après quelques succès initiaux dans le traitement de l'amibiase, ce médicament paraît abandonné par la majorité des auteurs.

2) *L'iodo-éthanolate d'hexaméthylène tétramine* ou Iogol (teneur en iode 40,7 0/0) a été utilisé, avec succès, comme amœbicide « tis-

sulaire » par F. BLANC (17) en 1951, dans le traitement de l'amibiase hépatique, soit par voie orale, sous forme de comprimés à 0 g. 200, à la dose quotidienne de 12 comprimés (en 4 prises) pendant 10 à 15 jours de suite, soit par voie veineuse, à la dose de 2 g. en solution dans 500 ml. de sérum physiologique, administrée en perfusion lente d'une durée de 5 à 6 heures, ce traitement étant poursuivi pendant 10 à 15 jours consécutifs.

Le Iogol a aussi été utilisé en perfusions intraveineuses par COLLOMB (32), en 1954, dans le traitement de formes intestinales d'amibiase.

Depuis cette époque, il n'a plus guère été question de ce médicament dont la responsabilité, dans l'aggravation de certaines hépatites amibiennes, a pu être évoquée par ANDRÉ (10), en 1956.

3) Quinoléines non iodées.

1) *La dibromo-oxyquinoléine* ou 5-7 dibromo 8-oxyquinoléine (Paramibe ou Colipar) a été utilisée comme amœbicide de contact par PAYET (99) dans le traitement de l'amibiase colique, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 250, la dose usuelle administrée étant de 6 à 8 comprimés par jour pendant deux à trois semaines. Il ne semble guère plus actif que les iodoquinoléines.

2) *Amino-4 quinoléines : chloroquine et amodiaquine.* — La *chloroquine* (Nivaquine) ou (diéthylamino-4 méthyl-1) butylamino-4 chloro-7 quinoléine, est un médicament largement utilisé pour son activité antipaludique.

C'est en 1948 que CONAN (33), après avoir reconnu, *in vitro*, une certaine activité amœbicide à la chloroquine, eut l'idée de l'employer pour traiter l'amibiase ; il constata que le médicament n'avait pas d'action sur les formes intestinales de la maladie mais qu'il se montrait actif dans l'amibiase hépatique (6 cas traités), cette action s'expliquant fort bien par la fixation élective hépatique de cette amino-4 quinoléine.

Les malades de CONAN avaient reçu 0 g. 60 par jour pendant les deux premiers jours, puis 0 g. 30 par jour pendant deux à trois semaines.

Ce premier résultat favorable fut retrouvé en 1948 par MURGATROYD (98), en 1949 par MANSON BAHR (86) et confirmé ultérieurement par un très grand nombre d'auteurs.

Si, pour de nombreux spécialistes — anglo-saxons en particulier — la chloroquine, amœbicide à fixation tissulaire hépatique, est considérée comme égale à l'émétine dans le traitement de l'hépatite amibienne, la plupart des auteurs français — dont nous sommes —

estiment que la chloroquine a une action inférieure à celle de l'émétine et à celle de la conessine, et qu'elle ne doit être employée que dans le traitement de consolidation de l'hépatite amibienne, l'émétine restant le véritable médicament d'attaque de cette manifestation viscérale de l'amibiase.

La chloroquine est utilisée par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 100 ou à 0 g. 300 (dose exprimée en base).

On rapprochera de l'action de la chloroquine celle d'une autre amino-4 quinoléine : l'*amodiaquine* (Flavoquine) dont l'activité anti-paludique est très voisine.

Ce médicament a été utilisé par GORDON (62), en 1955 et paraît avoir, dans l'amibiase hépatique, une activité comparable à celle de la chloroquine.

C. — NOUVEAUX MÉDICAMENTS SYNTHÉTIQUES

Si les médicaments arsenicaux, iodés, et les dérivés de la quino-
léine ont constitué jusqu'à présent, avec certains médicaments
d'origine végétale, la base de la pharmacopée de l'amibiase, on a
assisté, depuis quelques années, à la multiplication de publications
consacrées à la description de l'activité anti-amibienne de médica-
ments appartenant à des familles chimiques nouvelles.

Ces découvertes ont été rendues possibles par la mise au point
de méthodes de recherches au laboratoire : tests d'activité *in vitro*
et, surtout, *in vivo* parmi lesquels le test de l'infestation amibienne
expérimentale du rat, auquel nous nous sommes personnellement
intéressé (117).

Nous ne ferons état ici que des médicaments nouveaux ayant déjà
fait l'objet d'études cliniques, sans allonger encore une liste déjà
longue par l'énumération de nombreux produits qui se sont révélés
actifs au laboratoire mais dont les résultats des essais chez l'homme
n'ont pas encore été publiés.

Aucune classification rationnelle de ces nouveaux produits, dont
la valeur réelle n'est pas toujours définitivement établie, n'est
satisfaisante ; aussi, adopterons-nous, dans le présent chapitre,
un classement qui suivra la chronologie de la découverte de ces
médicaments.

1) *Diallyl-crésol biallylamicol* (Camoforme). — C'est le dichlorhy-
drate de 6-6' diallyl *a-a* bis (diéthylamino)4-4 bi-O-crésol.

Les premiers essais de ce médicament datent de 1954. Divers
auteurs rapportent d'excellents résultats obtenus après l'adminis-
tration, par voie orale, de doses allant de 1 g. 50 à 2 g. 25 par jour
répétées pendant 5 à 7 jours de suite, mais la proportion de succès

varie selon ces auteurs : aucun échec sur les 20 malades traités par BARRIOS (15), 82 succès sur 85 cas d'amibiase intestinale aiguë traités par BUSTAMANTE y RIVERO (24), 85 0/0 de succès avec un recul d'observation de 3 à 4 mois, pour HOEKENGA (69).

Les résultats des essais de WOODRUFF (140) sont moins favorables : il a traité, en 1956, 14 malades atteints d'amibiase colique banale, avec une dose quotidienne de 1 g. 50 à 2 g. pendant 7 à 10 jours consécutifs ; or, sur les 12 malades qu'il a pu suivre pendant 1 mois, il enregistre 3 rechutes.

En 1957, CHATTERJEE (31), aux Indes, préconise une cure de 7 jours avec des doses établies en fonction du poids du malade (40 mg. par kilogramme) ; ses essais ont trait à des cas d'amibiase intestinale et les résultats obtenus sont satisfaisants.

Ce médicament ne paraît pas utilisable pour le traitement de l'amibiase hépatique car, malgré l'action constatée au laboratoire sur l'hépatite expérimentale du hamster, DE MELLO (46) a enregistré l'échec du produit dans 2 cas d'hépatite amibienne chez l'homme.

De ces différentes publications et n'ayant aucune expérience personnelle, nous croyons pouvoir déduire que le Camoforme paraît avoir une activité d'anti-amibien de contact, utilisable tout au plus dans le traitement des formes subaiguës et chroniques d'amibiase intestinale où il peut être prescrit en comprimés dosés à 0 g. 50, à la posologie de 1 g. 50 à 2 g. par jour pendant au moins 7 jours.

Le médicament serait bien toléré ; toutefois, la plupart des auteurs signalent des troubles digestifs mineurs à type de gastralgies.

2) *Dérivés de la dichloracétamide* (Mantomide et Mébinol). — A partir de 1954, à la suite des recherches de SURREY (131), de nouveaux anti-amibiens appartenant à la série de l'hydroxyalkylhaloacétamide ont fait l'objet d'essais thérapeutiques :

Le premier produit utilisé dans cette série est le chlorbétamide (Mantomide ou Win 5047) ; c'est le N-(2-4-dichlorobenzyl)-N-(2-hydroxyéthyl)dichloracétamide. Il a été employé dans le traitement de l'amibiase, par voie orale, à des doses de 2 à 3 g. par jour pendant 8 à 10 jours, par LOUGHLIN (77), en 1954.

Le travail le plus important que nous ayons lu est celui de DONCKASTER (49) qui, au Chili, en 1959, a traité 80 cas d'amibiase intestinale en employant des doses quotidiennes de 0 g. 750 à 4 g. chez l'adulte et de 0 g. 100/kg. chez l'enfant. La tolérance a été satisfaisante mais la disparition des parasites n'a été observée que dans 50 0/0 des cas traités, ce qui confirme les premiers résultats de RUILOBA (110) qui, en 1957, avait obtenu des résultats comparables après avoir traité 30 malades, à la dose quotidienne de 1 g. 50 pendant 10 jours.

Dans la même série chimique, CARNERI et ses collaborateurs (27) ont étudié le chlorophénoxamide (Mébinol) qui est le N-(β -oxyéthyl)-N-(*p*-phénoxy[4' nitro]-benzyl)dichloracétamide.

Ce médicament est, lui aussi, employé par voie orale, pour le traitement de l'amibiase intestinale, à la dose de 1 g. 50 à 2 g. par jour pendant 10 jours.

Aux Indes, SHAH (124) a obtenu 10 guérisons sur 15 cas traités et ABDALLAH (1), en Égypte, a guéri 18 malades sur 23 en leur administrant 1 g. 50 par jour pendant 10 jours.

Cette nouvelle série d'anti-amibiens paraît intéressante, sans que l'on puisse encore savoir quel sera le dérivé le plus actif et la place réelle qu'il viendra prendre dans la thérapeutique de l'amibiase.

3) *Dichloro-acétyl-N-méthylanilide* (Entamide). — Ce produit a été décrit par BRISTOW (22) et étudié en clinique par WOODRUFF (140), en 1956. Celui-ci a utilisé des doses extrêmement variables allant de 2 mg. à 21 mg./kg. répétées pendant 10 jours consécutifs ; le médicament a été bien toléré et parmi les 40 malades (sur 45 traités) qui ont pu être suivis pendant un mois au moins, il a été enregistré 10 échecs. Chez les 17 malades traités avec des doses supérieures ou égales à 12 mg./kg. par jour pendant 10 jours, il n'a été constaté que 2 rechutes.

WOODRUFF considère cependant ce médicament comme inférieur à l'E. B. I. (iodure double d'émétine et de bismuth).

Depuis cette époque, différents sels d'Entamide ont été préparés, parmi lesquels le benzoate, le sulfate double d'Entamide et de pipérazine et le furoate ou ester furoïque de l'Entamide (Furanide).

Des études faites au laboratoire, en utilisant des molécules marquées au C₁₄ ont montré que le furoate était le moins rapidement absorbé de ces sels ; de ceci découle une activité anti-amibienne de contact plus prolongée en même temps qu'une meilleure tolérance générale, ce qui a été confirmé par l'expérimentation clinique.

En 1960, WOODRUFF et BELL (141) ont rapporté les résultats d'essais menés à Londres où ils ont étudié comparativement, dans le traitement d'amibiases intestinales, chacun des trois sels administrés par voie orale, sous forme de comprimés dosés à 0 g. 50. Cette étude conclut à la supériorité du furoate d'Entamide : celui-ci, en effet, à la dose de 20 mg. par kilogramme par jour pendant 10 jours a donné des résultats bien meilleurs (3,3 0/0 de rechutes seulement) que ceux obtenus avec des doses plus élevées de sulfate double d'Entamide et de pipérazine (7,1 0/0 de rechutes pour une dose de 30 mg./kg. par jour) et que ceux observés avec le benzoate (13,3 0/0 de rechutes, avec une dose quotidienne de 40 mg./kg.).

Le furoate d'Entamide est bien toléré, les seules manifestations

notées par WOODRUFF étant un certain degré de météorisme abdominal et des flatulences.

Au même moment, MARSDEN (88) rapportait des résultats d'essais comparatifs menés au Nigeria : il enregistre aussi une nette supériorité du furoate d'Entamide (7 échecs sur 72 cas traités) sur le sulfate double d'Entamide et de pipérazine (14 échecs sur 58 cas traités) et signale, lui aussi, la fréquence de météorisme et de flatulences au cours du traitement.

Cependant SCHAPIRO (115), au terme d'une expérimentation du même produit, estime qu'il est, à lui seul, insuffisant et préconise son association à la diodoquine, aux tétracyclines ou à la chloroquine.

La conclusion de ces diverses recherches est que, parmi les sels d'Entamide, c'est le *furoate* qui est le plus actif et qu'employé par voie orale, en comprimés dosés à 0 g. 500, il peut être utilisé dans le traitement des formes subaiguës et chroniques de l'amibiase, à la dose de 20 à 30 mg./kg. par jour, répétée pendant 10 jours.

Le furoate d'Entamide, qui semble agir comme amœbicide de contact, n'est pas indiqué pour le traitement des formes aiguës de l'amibiase intestinale ou de l'hépatite amibienne.

4) *Phénanthroline-quinones* (Entobex). — Deux composés appartenant à ce groupe décrit par SCHMIDT et DRUEY (116) en 1957 et dont l'action anti-amibienne a été démontrée au laboratoire par KRADOLFER et NEIPP (72) ont fait l'objet de nombreuses publications. Ce sont la 4-7 phénanthroline 5-6 quinone (11925 c) et sa monosemi-carbazone (11925).

De ces deux composés, c'est le premier, connu sous le nom d'Entobex, qui s'est montré à la fois le plus actif et le moins toxique et qui reste actuellement le seul utilisé.

Nous avons lu plus de 20 articles consacrés à l'Entobex. L'étude la plus importante dont nous ayons eu connaissance est celle de SAGONE (111) qui, en Somalie, a traité 720 cas d'amibiase colique d'allure subaiguë ou chronique, en administrant, chaque jour, 300 mg. (dose fractionnée en 3 prises) de médicament pendant 5 jours consécutifs. Ce traitement lui a permis d'enregistrer d'excellents résultats immédiats puisque 685 porteurs d'amibes sur 720 étaient négativés en fin de traitement (soit 95,2 0/0 de succès), mais, à plus longue échéance, lors des contrôles pratiqués trois mois plus tard, l'auteur retrouve 216 individus porteurs de parasites, soit une proportion de rechutes de 30 0/0.

La négativation parasitologique s'était accompagnée d'une amélioration rapide des symptômes cliniques.

Dans cette importante série, la tolérance ne fut pas parfaite : l'auteur rapporte que des nausées ont été souvent enregistrées

en fin de traitement et que, dans un peu plus de 10 0/0 des cas (92) l'état nauséux fut suivi de vomissements ; cependant, il n'y eut que 8 malades chez lesquels ces vomissements furent assez importants pour nécessiter l'arrêt du traitement.

SAGONE signale aussi, dans quelques cas, l'apparition d'une albuminurie modérée et transitoire, sans pouvoir dire si elle est en rapport avec la thérapeutique.

Un grand nombre d'auteurs travaillant dans divers pays tropicaux ont rapporté des résultats très proches de ceux de SAGONE : nous citerons ceux de SANKALÉ et de ses collaborateurs (112) qui, en 1958, ont traité, au Sénégal, avec le 11925 c, 26 cas d'amibiase ; pour 18 d'entre eux, le médicament était employé seul, chez les 8 autres, il fut associé, soit à l'émétine (2 cas), soit à des antibiotiques (6 cas). Les auteurs proposent d'employer une dose quotidienne de 200 à 250 mg. mais, comme SAGONE, ils conseillent d'atteindre cette dose progressivement, en donnant seulement 100 mg. le 1^{er} jour. Dans cette série d'observations, la durée du traitement a varié de 7 à 10 jours.

Les auteurs estiment qu'en ne dépassant pas la dose qu'ils ont utilisée, on doit pouvoir éviter céphalées, nausées et vomissements, rançons des posologies plus élevées.

Plus récemment, en 1960, J. CANET (26) rapporte des résultats obtenus dans le traitement de 20 malades européens traités en France pour des cœlites amibiennes anciennes ; il a utilisé des doses allant de 200 à 400 mg. par jour, répétées pendant 10 jours. Il en conclut qu'il faut atteindre la dose totale de 3 g. de médicament pour obtenir une action satisfaisante, mais il constate qu'avec cette posologie, on observe quelques phénomènes d'intolérance (nausées, céphalées) ; il signale, par ailleurs, que le produit peut provoquer une coloration jaune des urines.

CANET estime que la posologie optimum est de 300 à 400 mg. par jour pendant 8 à 10 jours et que ce médicament, dans le cas des formes chroniques, ne peut, à lui seul, assurer la guérison, laquelle requiert toujours un traitement prolongé et varié.

En conclusion, la phénanthroline-quinone, qui paraît devoir être classée parmi les amœbicides de contact, devrait prendre une place parmi les autres médicaments de l'amibiase.

5) P. A. A. 2056. — Le dichlorhydrate de 7-(3-octylaminopropyl-amino) benz (c) acridine, a été préparé par SHORT (125) en 1958 et les premiers essais expérimentaux au laboratoire ont permis à THOMPSON (133) de démontrer son activité anti-amibienne.

Les premiers essais cliniques ont été faits par RADKE (104), en 1959. Cet auteur a utilisé le médicament par voie orale, à la dose de

300 mg. par jour répétée pendant 15 jours, chez 29 malades atteints d'amibiase intestinale : il obtint 23 résultats immédiats satisfaisants et conclut que le P. A. A. 2056 serait plus actif que l'émétine, l'atébrine et que l'association carbarsone/atébrine qui est, pour l'auteur le traitement de référence (*).

Il semble, d'après les recherches de THOMPSON au laboratoire, que le médicament ait une activité sur l'amibiase hépatique mais à notre connaissance il n'y a pas encore eu de publications concernant le traitement de cas humains d'hépatite amibienne par le P. A. A. 2056.

6) *La 2-déhydro-émétine*. — Par un curieux effet du cheminement de la recherche scientifique, la longue liste des anti-amibiens de synthèse se clôt sur le mot d'émétine, celui même qui a ouvert le catalogue des médicaments modernes de l'amibiase : en effet, la découverte de la 2-déhydro-émétine par BROSSI et ses coll. (23) est l'aboutissement d'un immense travail de chimistes qui se sont donnés pour objectif la synthèse des alcaloïdes de l'ipéca, travail qui a été couronné par le succès que l'on connaît.

Au cours de leurs essais, BROSSI et coll. ont découvert de nouveaux composés aux propriétés émétiniennes, appartenant aux séries des 2-déhydro-émétine racémiques, qui se sont montrées beaucoup plus faciles à préparer que l'émétine elle-même :

C'est le 2,3'-déhydro-émétine-delta-hydrochloride isomère II, qui a fait l'objet des premiers essais thérapeutiques de HERRERO (67), en 1959, au cours desquels l'auteur a reconnu à ce nouveau dérivé une activité au moins égale à celle de l'émétine et une moindre toxicité.

Un travail d'ensemble important a été réalisé par F. BLANC et ses coll. (20). Ceux-ci viennent de rapporter des résultats portant sur 134 malades qui ont été traités pendant l'année 1960, tant à Marseille qu'à Dakar ; parmi ces malades, il y avait 21 cas d'amibiase hépatique, les autres étant des amibiases intestinales à des stades divers.

Dans leur publication, les auteurs rappellent qu'au laboratoire la 2-déhydro-émétine s'est montrée active sur l'amibiase expérimentale du rat et que dans tous les essais de toxicité faits chez la souris, aussi bien par la voie sous-cutanée, qu'intraveineuse ou orale, la 2-déhydro-émétine est toujours deux fois moins toxique que l'émétine.

Des études pharmacologiques ont permis de montrer que la 2-déhy-

(*) Nous nous étonnons de voir qu'une telle association soit considérée comme un traitement standard car, à nos yeux, l'atébrine (mépacrine) n'est pas un médicament anti-amibien standard.

dro-émétine est moins hypotensive que l'émétine et que, si elle n'a pas d'action dépressive sur la respiration, elle conserve l'action antispasmodique de l'émétine.

Les études électrocardiographiques faites sur l'animal montrent que la 2-déhydro-émétine est nettement moins toxique pour le myocarde que l'émétine.

La constatation pratique la plus importante qui ressort de cette étude est que, tout au moins chez l'animal, l'élimination de la 2-déhydro-émétine est beaucoup plus rapide que celle de l'émétine elle-même ; c'est ainsi que, chez le lapin, la 2-déhydro-émétine est éliminée en 12 jours, alors que la même dose d'émétine est éliminée en 30 jours.

Les auteurs ont employé la 2-déhydro-émétine aux doses usuelles de l'émétine en injectant par voie sous-cutanée ou intramusculaire, 0 g. 020 à 0 g. 080 par jour, jusqu'à une dose totale correspondant à 0 g. 010 par kilogramme. Ils estiment que, dans les cas graves, la moindre toxicité de la 2-déhydro-émétine peut autoriser l'administration, chez l'adulte, de doses atteignant ou dépassant même 2 g.

Les résultats thérapeutiques obtenus par BLANC et ses collaborateurs ont été excellents et en tous points comparables à ceux qu'ils auraient obtenus avec l'émétine.

Sur le plan de la tolérance, les auteurs ont constaté une douleur locale au point d'injection quand le médicament était injecté par voie intramusculaire, lorsque la dose totale atteignait 0 g. 60. Par contre, par voie sous-cutanée, la tolérance locale fut excellente.

La tolérance générale a été bonne ; le seul incident, noté dans 3 cas seulement, a été de la diarrhée.

Ainsi, la 2-déhydro-émétine apparaît comme un médicament fort intéressant, ayant la même action que l'émétine et, s'éliminant beaucoup plus rapidement, elle devrait permettre un perfectionnement de la thérapeutique éméтинienne, mais il est évident que ces premières constatations manquent de recul et qu'elles devront être confirmées par des essais plus nombreux.

III. — Les antibiotiques d'origine fongique.

On sait le rôle important que joue la flore microbienne intestinale dans l'agression amibienne. On ne s'étonnera donc pas que, dès le début de l'ère des antibiotiques, la thérapeutique de l'amibiase ait fait appel à ces médicaments.

A l'heure actuelle, la majorité des auteurs considère que la plupart

des antibiotiques n'ont pas d'action amœbicide directe mais que, du fait de leur activité sur la flore microbienne, ils ont leur place dans le traitement des manifestations sévères de l'amibiase. Cependant, certains antibiotiques auraient peut-être en propre une certaine action sur l'amibe dysentérique elle-même.

Dans le présent exposé, nous n'avons pas la prétention de détailler les innombrables travaux qui ont été consacrés à l'emploi des antibiotiques dans le traitement de l'amibiase. Nous nous efforcerons seulement de dégager les lignes principales en suivant autant que possible un ordre chronologique :

1) *La pénicilline*. — Les premiers essais de traitement de l'amibiase par la pénicilline datent de 1945, époque à laquelle HARGREAVES (65), associant la pénicilline à l'émétine, améliorait notablement les résultats obtenus avec l'émétine seule, dans le traitement de formes sévères de la maladie.

En 1946, BLANC et SIGUIER (18), reprenant et complétant les travaux de HARGREAVES, proposent, pour le traitement d'attaque des formes graves d'amibiase, la triple association émétine/pénicilline/sulfaguanidine.

Aucun de ces auteurs ne reconnaît à la pénicilline d'action directe sur l'amibe dysentérique mais, à juste titre, ils l'utilisent, ainsi que la sulfaguanidine, pour agir sur la flore microbienne associée, dont une partie au moins est sensible à ces médicaments.

La méthode nouvelle a, sans nul doute, marqué un progrès dans le traitement des formes aiguës de l'amibiase. Au fur et à mesure de la découverte de nouveaux antibiotiques, chacun de ceux-ci va, tour à tour, être expérimenté dans le traitement de l'amibiase ; notons cependant que la streptomycine a pratiquement été négligée au profit de ses successeurs immédiats.

2) *Le chloramphénicol*. — Essayé par FRYE (61) et par MARTIN (89), ce produit parut tout de suite sans grand intérêt, ceci peut-être en raison de son spectre d'activité anti-microbienne.

Le chloramphénicol, peu actif sur une partie de la flore Gram + et particulièrement sur les anaérobies, n'est pratiquement pas employé dans le traitement de l'amibiase.

3) *Les tétracyclines*. — Ce groupe d'antibiotique occupe une place importante dans le traitement de l'amibiase :

A) La *chlortétracycline* (Auréomycine) a été utilisée pour la première fois dans le traitement de l'amibiase en 1949 par McVAY et ses collaborateurs (83), à la dose quotidienne de 1 à 2 g., répétée pendant 10 jours ou plus ; avec cette posologie, les auteurs enregistrèrent plus de 80 0/0 de succès immédiats et, lorsqu'ils portèrent

la dose quotidienne à 3 g., ils n'observèrent pratiquement plus d'échecs.

Cette bonne opinion des premiers expérimentateurs fut confirmée par de nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons ARMSTRONG et WILMOT (12) dans les pays britanniques et, en France, CROSNIER et coll. (38), SIGUIER et coll. (127).

Cependant, tous les observateurs, parmi lesquels nous nous rangeons dès cette époque, doutaient que la chlortétracycline ait une action directe et durable sur l'amibe dysentérique elle-même et cette opinion fut corroborée par le fait que, lorsque les malades étaient suivis pendant plusieurs semaines après la fin du traitement antibiotique, nous voyions survenir un nombre appréciable de rechutes.

Cette opinion fut à nouveau confirmée par WOODRUFF (140) en 1956, lequel, rapportant les résultats d'une étude comparative entre divers médicaments anti-amibiens, enregistre, certes des succès immédiats dans tous les cas, mais constate également un nombre important de rechutes : 50 0/0, un mois après la fin du traitement.

B) *L'oxytétracycline* (Terramycine), décrite peu de temps après la chlortétracycline, a été expérimentée dans le traitement de l'amibiase dès 1950 par MOST (95) qui lui reconnaît une action immédiate égale à celle de la chlortétracycline et qui estime qu'elle lui est supérieure car les rechutes, après traitement, paraissent beaucoup moins fréquentes et plus tardives. Il préconise l'administration d'une dose moyenne de 2 g. par jour pendant 10 jours.

Dans les années suivantes, un grand nombre de publications confirment l'activité de l'oxytétracycline dans le traitement de l'amibiase intestinale.

L'action de ce médicament, tant sur les symptômes que sur les parasites, est, dans l'ensemble, extrêmement favorable, tout au moins dans l'immédiat. Par contre, les appréciations quant à la solidité des résultats obtenus varient considérablement selon les auteurs, les pourcentages de rechutes allant, en effet, selon les statistiques, de 13 à 43 0/0 dans les semaines qui suivent la fin de la cure.

C) *La tétracycline* elle-même (Sanclomycine) a fait aussi l'objet d'essais dans le traitement de l'amibiase. Nous citerons le travail d'ABD-EL-GHAFFAR (2) qui, en 1956, reconnaît à ce produit une action très voisine, quoique légèrement inférieure, à celle des deux autres antibiotiques du même groupe.

Une étude comparative de l'activité des 3 tétracyclines a été faite par ELSDON-DEW et ses coll. (55). en Afrique du Sud, à Durban.

Il ressort de cette étude, qui porte sur des malades strictement comparables entre eux, qui ont été traités dans les mêmes conditions et suivis par les mêmes observateurs, que l'activité immédiate des trois antibiotiques est sensiblement la même : en effet, lorsque le médicament est administré à la dose de 2 g. par jour pendant 10 jours, on observe 97 0/0 de succès immédiats avec la tétracycline, et 92 0/0, tant pour la chlortétracycline que pour l'oxytétracycline ; un mois plus tard, le pourcentage de rechutes dans les trois séries varie entre 7 et 13 0/0.

L'opinion qui se dégage de l'examen de ces résultats est qu'il est fort difficile de désigner l'une de ces tétracyclines comme étant supérieure et plus recommandable que les autres pour le traitement de l'amibiase.

D) *La déméthylchlortétracycline* enfin, a fait récemment l'objet d'une expérimentation dans le traitement de l'amibiase. C'est DONCKASTER (49), au Chili, qui a rapporté les premiers résultats dont nous ayons eu connaissance ; il a traité 18 malades en administrant une dose quotidienne de 0 g. 750 pendant 10 jours et obtenu 86 0/0 de succès au 40^e jour. Il ne semble cependant pas que, en ce qui concerne l'amibiase, cette nouvelle tétracycline marque un progrès sur ses prédécesseurs ; c'est tout au moins l'opinion de ELSDON-DEW et coll. (55) qui la considèrent comme moins active que les autres tétracyclines.

En conclusion, de toutes les recherches consacrées au traitement de l'amibiase par les tétracyclines, il ressort que ces antibiotiques agissent essentiellement sur la flore microbienne et qu'il ne faut pas les employer seuls ; il convient de les associer à des médicaments d'action directement amœbicide.

Tolérance : Le principal inconvénient que présentent à nos yeux les tétracyclines dans le traitement de l'amibiase est que leur tolérance n'est pas toujours satisfaisante. On sait qu'elles peuvent provoquer des symptômes d'irritation muqueuse liés, souvent, à la pullulation locale de monilias ; il s'agit là d'incidents mineurs que l'on peut atténuer ou prévenir par l'emploi simultané d'un médicament fongicide et l'administration de vitamines B.

Bien plus graves sont les accidents — rares heureusement — liés à la destruction massive de l'ensemble de la flore microbienne du tube digestif laissant la place libre à la multiplication d'un micro-organisme résistant à l'antibiotique ; il peut s'agir, soit de levures, soit, ce qui est plus grave encore, d'un staphylocoque pathogène et l'on connaît l'existence de tels accidents, dont certains ont été mortels.

On peut, en général, prévenir de tels accidents en suspendant la

thérapeutique dès l'apparition de la diarrhée — qui en est le premier signe — en isolant, dans les selles, le germe résistant et en traitant le malade par un antibiotique actif sur ledit germe.

C'est dans l'idée d'éviter de tels accidents que certains auteurs, dont nous sommes, ont donné la préférence à des antibiotiques ayant un spectre d'activité anti-microbienne moins étendu que celui des tétracyclines mais actifs sur les germes qui jouent un rôle prépondérant dans l'agression amibienne, tout en respectant une part importante de la flore intestinale : les anaérobies Gram +.

4) *L'érythromycine*. — Cet antibiotique a été utilisé par McGUIRE et coll. (80) dès 1953 et nombre d'auteurs, dont ANDERSON (9), McHARDY (81), etc., l'ont employé à leur tour.

Il a une action certainement inférieure à celle des tétracyclines : le pourcentage de succès immédiats relevé par POWELL (103) dans son étude comparative est de 71 0/0 contre plus de 90 0/0 avec les tétracyclines et la proportion de rechutes à brève échéance est, elle aussi, plus élevée (18 0/0 au 3^e mois).

5) *La spiramycine* (Rovamycine) a été utilisée d'abord par des auteurs français : CHARMOT et DELAHOUSSE (30), BONAN et coll. (21).

Comme l'érythromycine, elle n'agit que sur la flore Gram + et ne fait donc pas courir au malade les risques inhérents à la destruction globale et massive de la flore microbienne.

Employée à la dose de 2 à 3 g. par jour pendant 10 jours, elle s'est montrée avoir une action rapide et constante, tant sur les symptômes cliniques que sur les parasites, dans les formes aiguës, évolutives, d'amibiase intestinale, mais comme les autres antibiotiques, lorsqu'elle est utilisée seule, elle ne met pas à l'abri des rechutes qui peuvent survenir dès la fin du premier mois qui suit le traitement.

Dans l'étude comparative de POWELL et coll. à laquelle nous nous sommes déjà référés, la spiramycine se montre presque aussi active que les tétracyclines (83 0/0 de succès immédiats pour la spiramycine) et nettement plus active que l'érythromycine (72 0/0) ou que la novobiocine (32 0/0).

6) *La carbomycine* (Magnamycine) a été utilisée par SODEMAN (129) à la dose de 1 g. 50 à 2 g. par jour pendant 10 jours, avec une action immédiate favorable.

En France CROSNIER et coll. (41) ont rapporté, en 1954, les résultats d'essais de traitement de formes aiguës d'amibiase intestinale auxquelles ils ont administré 1 g. 50 par jour pendant 10 jours ; ils ont observé une action favorable sur le syndrome dysentérique, mais nous ne possédons aucun renseignement sur la suite des observations et sur le pourcentage des rechutes.

Depuis ces publications, la Magnamycine semble n'avoir plus fait l'objet d'études systématiques.

7) *La néomycine* a, elle aussi, été expérimentée dans le traitement de l'amibiase en 1952, par McVAY et coll. (84). Ces auteurs considèrent que ce médicament, employé seul, ne présente guère d'intérêt et qu'il ne peut être utilisé que comme un adjuvant des amœbicides de contact.

8) *La puromycine* (Stylomycine) a fait l'objet de quelques essais thérapeutiques. Elle a été employée avec un certain succès en 1951 par FAIGUENBAUM (56), à la dose de 1 g. par jour pendant 4 ou 5 jours et, plus récemment, par YOUNG (142).

WILMOT (139), en 1956, rapporte les résultats d'essais comparatifs entre la puromycine et les 3 tétracyclines. La conclusion de cette étude est que la puromycine est à la fois moins efficace et plus mal tolérée que les trois autres médicaments.

Ainsi, en dépit de quelques résultats favorables, cet antibiotique paraît avoir été abandonné pour le traitement de l'amibiase.

9) *La sigmamycine*. — Cet antibiotique qui est une association d'Oléandomycine et de tétracycline, a été expérimenté par COOPER et coll. (34) qui ont administré, à 50 malades porteurs de kystes amibiens, une dose quotidienne de 1 g. 50 pendant 10 jours consécutifs. Les auteurs ont constaté la disparition des parasites chez 92 0/0 des malades traités, mais la durée d'observation n'a été que de 51 jours.

10) *La bacitracine* essayée par DE MELLO (46) aux Indes, s'est montrée sans activité lorsqu'elle était employée seule dans le traitement de l'amibiase.

11) *La fumagilline*. — De tous les antibiotiques étudiés jusqu'à présent, c'est le premier qui paraît avoir une action propre sur l'amibe dysentérique elle-même.

Après la découverte de McCOWEN (79), au laboratoire, de l'activité anti-amibienne de la fumagilline, les premiers essais cliniques ont été menés par ANDERSON et coll. (8) qui ont traité des malades en administrant d'abord 5 mg./kg. par jour pendant 5 jours, puis 10 mg. par jour pendant 7 jours et demi, ce qui leur a permis d'observer une proportion de 90 0/0 de succès.

KILLOUGH et coll. (71), utilisant des doses de 5 à 50 mg. par jour pendant 14 jours consécutifs, ont aussi obtenu de bons résultats, mais au prix d'incidents d'intolérance qui apparaissent surtout avec les doses les plus élevées (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, urticaire).

WOODRUFF (140), en 1956, a traité 34 malades en utilisant diverses posologies : 8 malades ont reçu 60 mg. par jour pendant 10 jours, 24 malades 60 mg. par jour pendant 14 jours, enfin 2 malades (dont 1 enfant) 30 mg. par jour pendant 14 jours. Sur ces 34 malades, 27 ont pu être suivis et l'auteur a observé une rechute chez un porteur de kystes et 2 échecs chez des porteurs d'amibes histolytiques. Ces résultats ont été obtenus au prix d'un certain nombre d'incidents d'intolérance (nausées, prurit, érythèmes de la face et des mains, suivis de desquamation, troubles digestifs et, dans un cas, néphrite avec albuminurie, hématurie et cylindrurie).

La conclusion de WOODRUFF est que la fumagilline n'est pas recommandable pour le traitement de la dysenterie amibienne aiguë, mais qu'elle a une activité indéniable sur les formes chroniques (porteurs de kystes) ; la fréquence des incidents d'intolérance l'autorise, néanmoins, à rejeter ce médicament qu'il juge inférieur, pour le traitement de tels malades, à l'iodure double d'émétine et de bismuth.

La mauvaise opinion de WOODRUFF quant à l'action de la fumagilline dans les formes aiguës de l'amibiase intestinale, vient confirmer ce que ELSDON-DEW et coll. (54) avaient déjà signalé en 1953.

Nous avons personnellement renoncé depuis plusieurs années à employer la fumagilline, ayant constaté dès le début de nos essais, plusieurs cas d'intolérance.

12) *La novobiocine*. — Ce médicament a été utilisé en 1956 par McHARDY (82) et, en 1958, par POWELL (103), à des doses allant de 1 g. 50 à 4 g. par jour pendant 10 jours consécutifs. Les résultats de ces essais sont tout à fait défavorables à cet antibiotique, qui ne peut être retenu parmi les médicaments de l'amibiase.

13) *La paramomycine* (Humatin) est un nouvel antibiotique découvert en 1959. Les premiers essais de THOMPSON (134), au laboratoire, ont mis en évidence une activité expérimentale, tant *in vitro* que chez l'animal, vis-à-vis de l'infestation amibienne.

Les premiers essais cliniques ont suivi de très près ces travaux expérimentaux et, déjà, un certain nombre de publications font état des résultats obtenus :

SHAFEI (123) a traité 20 cas d'amibiase intestinale en administrant, par voie orale, 20 mg./kg. de paramomycine pendant 7 jours consécutifs ; avec cette posologie, il a observé 70 0/0 de guérisons avec un recul d'observation de trois mois. Dans ce premier essai, il avait traité 8 formes aiguës dont les symptômes cliniques ont cédé à la thérapeutique dans un délai de 3 à 8 jours ; la disparition des parasites des selles a été observée dans des délais allant de 4 à 10 jours.

Dans cette première publication, l'auteur a comparé le pourcentage

de rechute observé chez des malades comparables, traités les uns avec la paramomycine, les autres avec la tétracycline, l'érythromycine, la fumagilline et la puromycine et ce pourcentage a été à peu près le même pour chacun des antibiotiques utilisés.

COURTNEY (36), à peu près à la même époque, condense, dans un article d'ensemble, les résultats d'essais portant sur 400 malades traités par 13 auteurs, dans 12 pays différents. Le médicament a été utilisé à des doses allant de 15 à 25 mg./kg. par jour pendant 5 jours ; les proportions d'échecs varient selon les observateurs, mais, dans l'ensemble, on retrouve à peu près les chiffres de SHAFER, c'est-à-dire environ 70 0/0 de succès immédiats.

Le médicament paraît assez bien toléré ; cependant, nombre d'auteurs signalent des troubles mineurs (nausées, vertiges) et, souvent, vers le 2^e ou 3^e jour du traitement, une modification de l'aspect des selles, qui tendent à devenir diarrhéiques en fin de traitement.

MOFFET (93), qui a traité, avec une dose quotidienne de 1 g. 50 pendant 5 à 10 jours, 40 malades ayant contracté, en Corée, une dysenterie amibienne aiguë, a obtenu des résultats satisfaisants, mais, chez 4 malades, il a enregistré un échec immédiat.

D'autres résultats comparables ont été rapportés par WAGNER (136) en Éthiopie, qui a traité 96 malades et qui a enregistré 92 succès immédiats et 4 échecs parasitologiques.

Lorsqu'on examine les résultats obtenus avec ce nouvel antibiotique et qu'on les compare aux premières publications consacrées à l'action anti-amibienne des tétracyclines, on est incité à la prudence : il ne semble pas, en effet, que la thérapeutique de l'amibiase ait été bouleversée par l'introduction de ce nouvel antibiotique ; seul le recul du temps permettra de déterminer sa place exacte dans la pharmacopée anti-amibienne.

14) *Le Colisan*. — En 1961, RUDICH (109) vient de publier des résultats de traitement de l'amibiase par le Colisan, antibiotique isolé dès 1945 par REITTER mais dont l'emploi, dans l'amibiase, paraît très récent.

Ce médicament a été employé sous forme de comprimés à 5 mg., à la dose de 3 à 6 comprimés par jour pendant 10 à 20 jours consécutifs. L'auteur a ainsi traité 34 malades et a obtenu 28 guérisons après une cure ; chez les malades résistants, il a pu obtenir 5 autres guérisons après une deuxième cure.

Cet antibiotique sur lequel il est encore difficile à l'heure actuelle de se faire une opinion précise, ne paraît pas très bien toléré car, dans cette unique publication, nous avons relevé la description d'intolérance à type de nausées, diarrhée, douleurs abdominales, érythème.

La conclusion de cette longue énumération des principaux antibiotiques qui, tour à tour, ont été expérimentés dans le traitement de l'amibiase, est que, à quelques exceptions près, tout nouvel antibiotique étudié s'est montré d'une certaine activité entre les mains des premiers expérimentateurs (70 à 95 0/0 de succès immédiats), mais aussi qu'à l'usage, pour les meilleurs d'entre eux même, il a fallu bien vite constater que l'action était de courte durée, ce qui se conçoit fort bien si l'on admet que, à part peut-être la fumagilline, les antibiotiques utilisés jusqu'à présent n'ont pas d'action anti-amibienne propre mais agissent indirectement sur l'amibe et les manifestations cliniques de la maladie, en détruisant plus ou moins la flore microbienne associée.

Nous pensons donc que les antibiotiques méritent une place dans la médication anti-amibienne, mais qu'ils ne peuvent constituer à eux seuls une thérapeutique. Agissant sur les germes microbiens, il importe d'utiliser, de préférence, les antibiotiques ayant une action sur la flore pathogène, sans faire appel à des antibiotiques à trop large spectre d'action, qui risquent de dépasser le but recherché. C'est pourquoi nous pensons qu'il est préférable d'employer des antibiotiques tels que l'érythromycine, la carbomycine, surtout la spiramycine, plutôt que les tétracyclines ; ces dernières, cependant, peuvent être utilisées avec succès, à condition de surveiller très attentivement les malades afin de prévenir à temps les accidents liés à une destruction trop massive de la flore intestinale.

De toute façon, nous estimons, avec la plupart des auteurs, indispensable d'associer aux antibiotiques des médicaments à action directement anti-amibienne et, selon les cas, comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce rapport, on fera appel, soit à des amœbicides à fixation tissulaire, soit à des amœbicides de contact.

IV. — Les associations médicamenteuses.

Nous verrons ultérieurement, lorsque nous exposerons les méthodes thérapeutiques de l'amibiase, que la plupart des auteurs recommandent, à juste titre, l'association de plusieurs médicaments, ceux-ci pouvant être administrés, soit simultanément, soit les uns après les autres.

Dans le présent chapitre, nous aurons seulement en vue la description de quelques préparations pharmaceutiques bien définies, associant des médicaments d'action et de toxicité différentes.

La première de ces associations est déjà ancienne, il s'agit de :

1) *La Pâte de RAVAUT* (105). — L'idée initiale était d'associer, dans une même présentation pharmaceutique, un médicament

ayant une action amœbicide directe (dans ce cas, l'ipéca) à des médicaments agissant comme pansement sur les ulcérations coliques, conséquences de l'agression amibienne.

La Pâte de RAVAUT originale contenait de l'ipéca, de la poudre de charbon végétal, du sous-nitrate de bismuth, du sirop de sucre et de la glycérine ; on en administrait 2 à 10 cuillerées à café contenant 0 g. 05 de poudre d'ipéca et 1 g. 25 de bismuth.

Un inconvénient de cette préparation étant sa mauvaise conservation ; des spécialités pharmaceutiques ont été préparées, qui, sous forme soit de granulés, soit de comprimés mieux protégés, permettent une conservation prolongée.

Les formules les plus usuelles et encore largement employées en France comportent une association d'iodoxyquinoléine, de poudre d'ipéca, de bismuth et de charbon (Rhodiacarbine) ou encore la même association additionnée de trisilicate de magnésium (Entérogranulés).

Ces médicaments, peu utilisés pour le traitement d'attaque de la dysenterie, sont recommandés pour le traitement de consolidation de l'amibiase intestinale. On les administre habituellement à la dose quotidienne de 2 à 3 cuillerées à café ou de 2 à 3 comprimés (à prendre à la fin des repas) pendant des périodes de 20 à 30 jours, souvent 1 jour sur 2 en alternant avec un autre médicament anti-amibien de contact, un arsenical par exemple.

2) *Associations d'anti-amibiens à action tissulaire et d'anti-amibiens de contact.* — Plus récemment, on a eu l'idée d'associer, dans un même comprimé, un amœbicide à action tissulaire à un amœbicide de contact. C'est ainsi que, depuis la découverte de l'action de la chloroquine sur l'amibiase hépatique, un certain nombre de préparations associant la chloroquine à un amœbicide agissant sur les amibes intestinales ont été proposées aux médecins ; parmi celles-ci, nous citerons :

a) *Le Resotren*, qui est une association équimoléculaire, dans un comprimé dosé à 0 g. 50 d'iodoxyquinoléine (Yatren) et de chloroquine (Résoquine). Elle a été utilisée par de nombreux auteurs ; la dose totale préconisée habituellement est de 20 g., répartie sur une quinzaine de jours. Ce traitement est surtout recommandé comme supplément du traitement éméтинien des hépatites amibiennes où il y a intérêt à agir simultanément sur l'amibiase colique et à prolonger l'action tissulaire amœbicide de l'émétine.

b) *La Nivembine*, utilisée dans les pays anglo-saxons, est présentée sous forme de comprimés contenant chacun 65 mg. de sulfate de chloroquine et 300 mg. de diiodoxyquinoléine. Ici encore, le but

recherché est d'agir simultanément sur l'amibiase colique et sur les déterminations hépatiques.

c) *Le Néoviasept*, qui a surtout été utilisé aux U. S. A., est une association, dans un même comprimé, de chloroquine et de glyco-biarsol (Milibis) ; dans ce cas, l'amœbicide de contact utilisé, au lieu d'être, comme dans les associations précédentes, une iodoxyquino-léine, est un composé arséno-bismuthique.

3) *Association d'un amœbicide vrai et d'un antibiotique.* — Une place tout à fait particulière doit être réservée à la *spiramycine-diphétarsonsone* (Rovamycine-diphétarsonsone).

En effet, jusqu'à présent, toutes les associations que nous avons citées étaient obtenues en mélangeant deux ou plusieurs produits dans une pâte, des granulés, ou encore dans un même comprimé.

Dans le cas de la spiramycine-diphétarsonsone, les chimistes ont obtenu, en faisant agir le diphétarsonsone-acide sur la spiramycine-base, un sel nouveau, chimiquement défini, se présentant sous forme d'une poudre homogène contenant 66,2 0/0 de spiramycine-base et 33,8 0/0 de diphétarsonsone-acide, soit une teneur en arsenic de 11 0/0. Ce corps a été préparé dans le but d'associer les propriétés anti-microbiennes de l'antibiotique fongique (la spiramycine) à l'activité anti-amibienne de contact de l'arsenical (le diphétarsonsone).

Nous avons vu précédemment que la spiramycine (Rovamycine) respecte une partie de la flore microbienne intestinale (ce qui met à l'abri des accidents dus à une destruction brutale de toute cette flore), mais est active sur les germes qui jouent un rôle prépondérant dans les manifestations intestinales de l'amibiase (anaérobies, Gram + tout particulièrement).

Le sel de spiramycine-diphétarsonsone est administré par voie orale, sous forme de comprimés, à des doses allant de 3 à 5 comprimés par jour, pendant 10 jours consécutifs.

Nous avons rapporté, avec R. DUPOUX (122) les résultats de traitement de nombreux cas d'amibiase intestinale, soit en poussée aiguë évolutive, soit en crise de cœlite amibienne, qui ont réagi très remarquablement et très rapidement à ce médicament.

La spiramycine-diphétarsonsone agit comme un amœbicide de contact et elle ne peut se substituer à l'émétine ou à la conessine dans les indications des amœbicides à fixation tissulaire.

Ce nouveau sel est très bien toléré, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un arsenical, aussi, les individus intolérants à l'arsenic ne devront pas être traités avec ce médicament.

Cette réserve faite, la spiramycine-diphétarsonsone représente à nos yeux le plus actif et le plus maniable des amœbicides de contact.

DEUXIÈME PARTIE

Thérapeutique de l'amibiase.

I. — Bases physiopathologiques du traitement.

Une thérapeutique rationnelle de l'amibiase ne peut se concevoir dans l'ignorance de la physiopathologie et nous tenons ici à rendre hommage à C. MATHIS (90) à qui nous en devons les connaissances fondamentales.

L'amibiase se présente sous trois aspects anatomocliniques :

1. — *Le parasitisme amibien* : stade initial où l'amibe vit aux dépens du contenu du bol fécal dans la lumière du côlon où elle se multiplie et dont elle respecte les parois. Cet état, qui peut se prolonger indéfiniment, ne provoque aucun trouble.

Nous sommes de l'avis, partagé par la majorité des auteurs, que le parasitisme amibien, s'il est reconnu, doit être traité et ceci pour deux raisons :

a) Dans l'intérêt du porteur, car rien ne dit que tout en restera là et qu'un jour ou l'autre l'amibe ne deviendra pas histolytique, provoquant alors des dommages sérieux.

b) Dans l'intérêt de son entourage, car le porteur est contagieux par l'élimination fécale de ses parasites.

A ce stade, l'amibe peut être aisément détruite par les amœbicides de « contact ».

2. — *La dysenterie amibienne* : un jour, l'amibe, jusque-là inoffensive, devient virulente pour diverses raisons ; elle prend alors sa forme histolytique, pénètre les parois du côlon, y constitue des ulcérations, des abcès.

A ce stade, il faut faire appel aux amœbicides à « fixation tissulaire » pour agir sur les parasites qui ont pénétré les parois coliques, sans toutefois oublier qu'à ce moment, il y a toujours dans la lumière de l'intestin des amibes inaccessibles aux amœbicides tissulaires, qu'il faut détruire par des amœbicides « de contact », faute de quoi la réserve en agents d'agression reste potentiellement intacte.

A ce stade de dysenterie, il faut lutter contre les amibes, mais aussi contre la flore microbienne (essentiellement anaérobie : perfringens...).

Pour toutes ces raisons, le traitement rationnel de la dysenterie

associera : amœbicides *tissulaires*-amœbicides *de contact* et *antibiotiques*.

3. — *L'entérocolite « microbienne » amibienne* : 3^e étape décrite par C. MATHIS ; elle fait suite à la dysenterie.

A ce moment, les lésions anatomiques (ulcérations, abcès) créées par la dysenterie, évoluent pour leur propre compte et, entretenues par l'infection microbienne, elles constituent, pour les agents pathogènes (amibes et microbes) des repaires souvent difficilement atteints par les médicaments et il faudra alors des mois, voire des années, d'un traitement continu par les amœbicides de contact et les antibiotiques pour en venir à bout, souvent au prix de séquelles colitiques définitives.

Les amœbicides à action tissulaire ne sont recommandables, à ce stade, qu'en cas de reprise du processus dysentérique.

Une dernière notion physiopathologique essentielle est à retenir : l'amibiase est toujours une *maladie intestinale*. Toutes les localisations viscérales (hépatiques, pulmonaires, etc.) sont des *métastases* où, seule, l'amibe histolytique est en cause ; elles sont justiciables d'un traitement par les amœbicides diffusibles à fixation tissulaire, ce qui ne doit pas faire oublier que le point de départ de la détermination viscérale reste le *côlon* ; aussi, dans tous les cas, quel que soit le succès obtenu par la thérapeutique de la complication viscérale, il faut traiter l'amibiase colique.

*
* *

De ces conceptions physiopathologiques découlent les directives thérapeutiques suivantes :

1) *Importance de la précocité du traitement.*

Il est évident que si l'on traite correctement un amibien au stade de « parasitisme » ou au tout début de l'agression histolytique, on peut stopper l'évolution et guérir le malade avant la constitution de lésions plus difficilement curables.

2) *Obligation d'un traitement prolongé, continu et varié* lorsque le diagnostic est porté plus tard.

A ce moment, les agents pathogènes ne se trouvent plus seulement dans la lumière intestinale mais au cœur des lésions où ils sont difficilement accessibles tant aux amœbicides de contact qu'aux amœbicides tissulaires, protégés qu'ils sont par les réactions scléreuses péri-lésionnelles.

A ce stade, il faut détruire les parasites au fur et à mesure de leur émergence à la surface intestinale ; ce traitement devra donc être continu et, aussi, varié, pour éviter ou atténuer les risques d'intolérance ou de toxicité inhérents à l'administration prolongée d'un même médicament.

C'est dire l'avantage qu'il y a, pour le médecin, de pouvoir disposer de nombreux médicaments actifs et bien tolérés mais ceci exige de sa part une bonne connaissance des moyens d'action dont il dispose, ce que nous avons essayé de préciser dans la première partie de ce rapport.

3) *Nécessité de l'emploi d'un amœbicide tissulaire pour le traitement des atteintes extra-intestinales de l'amibiase.*

II. — Schémas thérapeutiques.

C'est en tenant compte de ces conceptions physiopathologiques et du mode d'action des médicaments anti-amibiens que nous essaierons maintenant de dégager une ligne de conduite pratique, applicable au traitement de l'amibiase. Nous y aurons principalement en vue le traitement de l'amibiase elle-même et nous ferons qu'évoquer, en terminant, les problèmes thérapeutiques complexes que posent les séquelles de la maladie.

A. — TRAITEMENT DE L'AMIBIASE INTESTINALE

C'est le temps essentiel puisque, nous l'avons dit, l'amibiase est toujours une parasitose intestinale.

De multiples schémas de traitement ont été proposés par nombre de médecins et nous nous sommes efforcé, avant d'écrire ce rapport, de prendre connaissance de la plupart d'entre eux.

Il ressort de nos lectures que, à la différence de ce que nous avons constaté pour la première partie de notre travail — où les publications des « pharmacologistes » étaient bien souvent d'origine étrangère — lorsque nous avons abordé le traitement des malades, ce sont les travaux des « cliniciens » français qui nous ont paru être les plus nombreux et les plus complets.

Nous ne saurions ici détailler tous ces travaux ; nous nous bornerons à résumer quelques-uns d'entre eux, avant d'exprimer notre point de vue personnel :

1) *Schéma de F. BLANC et F. SIGUIER.* — Dans leur excellent ouvrage paru en 1950 (19) ces auteurs, après avoir analysé les principales

méthodes thérapeutiques préconisées par leurs prédécesseurs, exposent un plan de traitement qui tient compte des conceptions physiopathologiques. Il se déroule en 3 étapes : traitement d'assaut, cure de prolongement, traitement d'entretien.

a) *Le traitement d'assaut* : c'est le traitement du syndrome dysentérique aigu classique. A ce stade, les auteurs préconisent un traitement comportant des injections parentérales de chlorhydrate d'émétine (à la dose de 0 g. 06 par jour pendant 7 jours consécutifs, puis de 0 g. 04 à 0 g. 06, selon la tolérance, les jours suivants, jusqu'à complétion de la dose totale de 0 g. 01 par kilogramme), l'administration quotidienne simultanée d'un antibiotique (qui peut être : pénicilline 200.000 unités, streptomycine 1 g. ou Auréomycine 3 g.), et la prise d'un sulfamide (sulfaguanidine, à la dose de 4 à 16 g. par jour).

b) *La cure de prolongement* : celle-ci suit, sans intervalle, la 1^{re} phase du traitement ; elle comporte l'administration, pendant 5 jours, de conessine, à la dose de 5 comprimés à 0 g. 10 par jour, associée à des sels de calcium, des extraits hépatiques, du Gardénal ou du Phénergan, puis, les 7 jours suivants, la dose de conessine est ramenée à 3 comprimés par jour.

c) *Le traitement d'entretien*, institué immédiatement après la cure de prolongement, va se poursuivre en deux phases : l'une immédiate, d'une durée de un mois, qui sera prescrite dans tous les cas, l'autre, secondaire, non obligatoire, dont la prescription sera fonction des constatations cliniques :

— *Le traitement immédiat* comporte, pendant une 1^{re} semaine, l'administration d'arsenicaux : 3 comprimés de Stovarsol à 0 g. 25 par jour ou d'une même dose de Carbarsone (Nous signalerons qu'à l'époque de la publication de ce schéma le diphétarsone (Bémarsal) n'avait pas encore été décrit comme médicament anti-amibien), puis les 20 jours suivants, l'administration, en 3 prises, de 10 comprimés par jour (dosés à 0 g. 21) de diodoxyquinoléine (Direxiode).

Ainsi, au total, cette première phase du traitement aura duré 50 jours, puis le malade sera soumis à une série de tests (examens clinique, rectoscopique et 3 examens de selles) : si les résultats de ces différentes investigations sont strictement normaux, le malade ne sera plus traité, mais restera sous une stricte surveillance ; dans le cas contraire, le traitement sera poursuivi :

— *Le traitement secondaire* aura une durée de trois mois pendant lesquels le malade fera des cures comportant la prise d'un arsenical pendant une semaine et de Direxiode pendant 20 jours. Enfin, lorsque cette période de 3 mois sera terminée, surviendra la dernière phase du traitement d'entretien.

Cures de consolidation : pendant trois ans, le malade fera, chaque trimestre, une cure de 4 semaines comportant 7 jours de Stovarsol et 20 jours de Direxiodé, au rythme et aux doses indiqués précédemment.

Ce schéma thérapeutique est excellent, mais il n'est pas applicable à tous les cas et, comme tout schéma, il ne tient pas compte des susceptibilités individuelles des malades dont certains ne supporteront pas, pendant de longs mois, un traitement assez peu varié alternant un médicament arsenical et une iodoquinoléine et ne comportant pas de médicaments de la cœlite (pansements, antispasmodiques).

2) *Schéma de R. CROSNIER*. — Une autre méthode, non moins intéressante et faisant appel à des médicaments plus variés, est celle que, en 1953, propose R. CROSNIER (40). Celui-ci distingue deux cas : l'*amibiase aiguë* et l'*amibiase chronique*.

Pour l'*amibiase aiguë*, il préconise :

a) *Un traitement d'attaque* de 10 à 15 jours comportant l'administration, soit de dibromhydrate d'aminoxy-conessine, soit d'émétine, aux doses usuelles, associée, si possible, à des antibiotiques (2 g. par jour d'Auréomycine ou de Terramycine).

b) *Une cure de consolidation* de 45 jours, ainsi répartie :

— pendant 15 jours, diodoxyquinoléine (Direxiodé), 10 comprimés par jour en trois prises,

— les 10 jours suivants, extraits de Simarouba (Amibiasine), 10 à 12 dragées par jour (*).

— Les 21 jours suivants, le traitement comportera, chaque semaine, 4 jours de Stovarsol (0 g. 50 à 0 g. 75 par jour) et 3 jours de Vitamine B + ferments lactiques.

c) Puis, après une courte période de repos, le traitement est poursuivi selon le schéma du traitement, de l'*amibiase chronique*.

Pour l'*amibiase chronique*, R. CROSNIER conseille un traitement de 60 à 70 jours faisant appel à des médicaments qu'il qualifie, les uns de « spécifiques », les autres de « paraspécifiques », alternant :

— extraits d'*Holarrhena*, une semaine, à la dose de 0 g. 30 à 0 g. 40 par jour,

— Iodoxyquinoléine aux doses usuelles, pendant 20 jours,

— Stovarsol, 4 jours sur 7, pendant 21 jours,

— extraits de Simarouba, 10 jours,

(*) Dans le texte auquel nous nous référons, R. CROSNIER indique : extraits de *Garcinia*, mais le produit qu'il utilise (Amibiasine) ne contient plus de *Garcinia* depuis 1939, mais seulement des extraits de Simarouba.

— levures et ferments lactiques, 10 jours,
puis, reprise d'une cure identique, assouplie, modifiée ou abrégée,
suivant les cas.

3) *Schéma de H. FÉLIX.* — Une grande expérience de l'amibiase, acquise sous des climats divers, permet, en 1960, à H. FÉLIX et ses coll. (58) de proposer le schéma thérapeutique suivant :

a) *Traitement d'attaque de la dysenterie.* — L'auteur préconise l'émétine, utilisée selon la posologie usuelle, associée, en cas de forte diarrhée au bismuth, aux opiacés et aussi aux antispasmodiques, si elle s'accompagne de douleurs. Ce n'est qu'au 5^e jour du traitement émétinien qu'il associe les antibiotiques (soit tétracycline, 1 g. 50 × 10 jours, soit spiramycine 2 g. × 10 jours). Enfin, dès que l'état local le permet, il prescrit les lavements médicamenteux.

b) *Traitement d'entretien :* celui-ci suit immédiatement le traitement d'attaque et comporte les étapes suivantes :

1. — Cure arsenicale : diphétarsone ou stovarsol ou arsthinol, aux doses usuelles, pendant 10 à 15 jours.
2. — Ferments lactiques les 10 jours suivants.
3. — Puis, pendant 15 à 20 jours, Iodoxyquinoléines.

Après un mois de repos :

4. — Nouvelle cure arsenicale, identique à la première.
5. — Puis, Pâte de Ravaut (Rhodiocarbine ou Entéro-Granulés).
6. — Puis 10 jours de ferments lactiques.

Après deux mois de repos :

7. — 20 jours de diodoxyquinoléine.
8. — 10 jours de ferments lactiques.

Après ces 6 mois, si le malade n'a présenté aucun trouble on peut le considérer comme guéri et lui prescrira, l'année suivante, 2 cures d'arsenic, d'iodoquinoléine, ou de Pâte de Ravaut ; c'est le cas le plus fréquent.

Si, après le premier traitement, des troubles subsistent, le schéma doit être modifié : en cas de troubles du transit, l'auteur préconise le sous-nitrate de bismuth à doses variables, selon qu'il s'agit de diarrhée (10 g. par jour) ou de constipation (15 g. par jour), associé, en cas de persistance d'un élément douloureux de côlite spasmodique, à la prise d'aminopromazine (Lispamol).

Dans de telles formes, l'auteur estime qu'il faudra, pendant deux ans, imposer, tous les trimestres, une cure de trois semaines de sous-nitrate de bismuth, associé, si besoin, aux antispasmodiques. Dans ce cas, il pense que la Pâte de Ravaut est préférable aux arsenicaux et aux iodoquinoléines.

4) *Conception personnelle.* — Notre conception du traitement de l'amibiase, déjà exposée ailleurs, se rapproche de celle de H. FÉLIX ; nous ne ferons que la résumer ici.

Dans le présent exposé, notre objectif principal sera le point de vue du médecin praticien exerçant en France, et c'est pourquoi, au lieu de suivre la chronologie de la maladie, nous envisagerons d'abord le traitement des formes non dysentériques de l'amibiase, qui sont les plus fréquentes :

Celles-ci se présentent sous deux aspects principaux : tantôt sous celui de ce que nous appelons l'*amibiase commune bénigne* qui est le plus souvent le cas de malades ayant contracté leur affection en Afrique, voire dans un pays tempéré, plus rarement en Extrême-Orient. Tantôt sous l'aspect de ce que nous appellerons l'*amibiase ancienne, invétérée* ou rebelle, qui est habituellement le fait de malades ayant séjourné outre-mer, bien souvent en Extrême-Orient, dans de mauvaises conditions d'hygiène (campagnes militaires, par exemple) et présentant, dans la majorité des cas, des antécédents intestinaux anciens ; ces malades ont pu, dans le passé, éprouver des épisodes dysentériques aigus, leur état général est médiocre, ils souffrent de troubles colitiques sérieux, souvent associés à une instabilité neuro-végétative ; ils sont fatigués, parfois intolérants à plusieurs médicaments et doutent souvent à la fois de la réalité de leur affection et de l'action du traitement, scepticisme d'ailleurs justifié par de nombreuses rechutes dont la cause peut être un traitement insuffisant, écourté, ou, encore, des réinfestations. Ces malades doivent être mis en confiance et traités longtemps, activement, patiemment, si l'on veut, non seulement éviter les rechutes, mais aussi prévenir la contamination de leur entourage. Ce dernier devra être attentivement examiné : la notion de porteur sain est trop souvent méconnue, méconnaissance regrettable expliquant presque toujours les échecs d'un traitement bien conduit, expliqués en réalité par des nouvelles contaminations venant d'un membre de l'entourage, apparemment sain et non traité.

a) *Traitement des formes colitiques anciennes et rebelles.* — C'est le traitement de ces amibiases anciennes invétérées qui pose les problèmes les plus difficiles dans la pratique médicale de nos pays, et c'est lui que nous aurons tout d'abord en vue :

A ce stade, qui correspond à la phase d'« entérocolite microbienne » de MATHIS, il importe d'agir simultanément sur les agents pathogènes : amibes et flore microbienne, ainsi que sur les lésions du côlon et sur les répercussions neuro-végétatives de la colite.

En l'absence de signes dysentériques proprement dits, d'hémorragies, nous ne prescrivons pas de traitement émétinien à ces malades qui, d'ailleurs, le tolèrent souvent mal :

1° Dans un premier temps, nous administrons, pendant 10 jours, l'association d'un antibiotique et d'un amœbicide de contact (de préférence arsenical). Pendant plusieurs années, nous avons utilisé, pour cette phase du traitement, l'association de diphétarsone (Bémarsal) à la dose de 2 g. par jour répartie en 2 ou 3 prises et d'un antibiotique appartenant à la série des tétracyclines (Auréomycine, Sanclomycine, Terramycine), à raison de 2 à 2 g. 50 par jour. Depuis la découverte de l'action de la spiramycine (Rovamycine), nous avons abandonné les tétracyclines, pour les raisons que nous avons exposées précédemment (meilleure tolérance muqueuse et, surtout, moindre risque de destruction globale de la flore microbienne intestinale); nous avons tout d'abord employé une association de 2 g. à 2 g. 50 par jour de Rovamycine et de 1 à 2 g. de diphétarsone, pendant 10 jours consécutifs.

Depuis que nous disposons d'un sel contenant les deux principes actifs (Rovamycine-diphétarsone) c'est celui-ci que nous utilisons, en prescrivant, pendant les 10 premiers jours du traitement et selon l'intensité des troubles et le poids des malades, une dose de 3 à 5 comprimés à 0 g. 50 par jour.

2° Cette première cure est suivie immédiatement de l'administration, pendant 20 jours, de 6 à 8 comprimés par jour de diodoxyquinoléine (Direxiodé).

3° Après quoi, tout dépend de l'état du malade : s'il présente, comme cela n'est pas exceptionnel, des troubles colitiques importants qui n'ont pas nettement cédé au traitement, nous prescrivons une cure de sous-nitrate de bismuth, à la dose de 20 g. en une prise le matin à jeun, associé, dans la journée, à la prise de sédatifs du système neuro-végétatif et d'antispasmodiques.

En l'absence de troubles colitiques, ou après la cure de bismuth, si celle-ci a été nécessaire, nous prescrivons tout de suite une deuxième cure de 10 jours de Rovamycine-diphétarsone, suivie, à nouveau, d'une cure de 20 jours de diodoxyquinoléine.

4° Dans tous les cas, cette deuxième cure est complétée par l'administration de sous-nitrate de bismuth pendant 10 jours au moins, associé ou non, selon l'état du malade, à des antispasmodiques.

5° A la suite de cette deuxième cure, nous prescrivons un examen parasitologique des selles qui, négatif, affirme le succès momentané, mais ce résultat ne nous autorise cependant pas à arrêter le traitement et, pendant trois mois encore, notre malade le poursuivra, de la façon suivante :

— *Pendant le premier mois* : cure de 10 jours de diphétarsone (2 g. par jour) suivie de 10 jours de Iodochloroxyquinoléine (Entérovioforme), à la dose de 2 à 3 comprimés par jour. Si l'état colitique du malade est satisfaisant, il restera ensuite sans traitement ; sinon

nous prescrivons une nouvelle cure de 10 jours de sous-nitrate de bismuth.

— *Pendant le deuxième mois*, le malade prendra, 1 jour sur 2, à la fin des repas de midi et du soir, une cuillerée à café d'une des formules spécialisées de Pâte de Ravaut (Entéro-Granulés ou Rhodiocarbine).

— *Pendant le troisième mois* : nouvelle cure de diphétarsonne de 10 jours, suivie de 20 jours de diodoxyquinoléine (Direxiode).

Après ces trois mois de traitement, un examen parasitologique des selles sera à nouveau pratiqué : s'il est négatif et si les examens cliniques et rectoscopiques sont restés constamment normaux, le traitement sera arrêté et le malade sera mis sous surveillance. Des examens de selles seront pratiqués 1 mois, 2 mois, 3 mois et 6 mois après : ce n'est que lorsque chacun de ces examens successifs a été négatif que l'on pourra parler de guérison de la maladie ou, tout au moins, d'une guérison de l'infestation amibienne car ces malades resteront souvent — alors qu'ils n'ont plus de parasites dans les selles — porteurs d'une côle, qui justifiera un traitement approprié, dont nous dirons quelques mots ultérieurement.

Dans certains cas — rares heureusement — malgré le traitement on constate la réapparition des parasites dans les selles lors d'un des examens de contrôle, alors même qu'il n'y a pas eu de rechute clinique. Nous reprenons alors le traitement complet décrit ci-dessus.

Notre expérience, qui porte sur des milliers de cas, nous permet d'affirmer que, si le traitement est régulièrement suivi et si le malade a été mis à l'abri des réinfestations amibiennes (nécessité — nous y insistons encore — d'une enquête épidémiologique de l'entourage), la guérison définitive de l'amibiase, même ancienne, doit être obtenue en moins de 18 mois.

Telle est la forme de l'affection *la plus difficile* à traiter dans notre pratique de tous les jours, mais il est des cas où le médecin est appelé à donner ses soins à des malades qui se présentent différemment :

b) *Traitement des formes dysentériques*. — Parfois, il s'agit d'un véritable syndrome dysentérique aigu avec, souvent, lésions muqueuses rectosigmoïdiennes importantes, visibles à la rectoscopie. Dans ce cas, le traitement d'attaque doit faire appel toujours à un amœbicide à fixation tissulaire et nous restons fidèle à l'émétine, administrée selon les règles usuelles.

Nous donnons la préférence au camphosulfonate d'émétine (Émétoplix), mieux toléré et aussi actif que le chlorhydrate d'émétine ; nous l'administrons à la dose (exprimée en chlorhydrate) de 0 g. 040 à 0 g. 080 par jour, selon la tolérance, jusqu'à une dose totale exprimée en fonction du poids (0 g. 010 par kilogramme). Nous associons

toujours à ce traitement la strychnine et la vitamine B₁ mais, pour éviter la multiplication des injections, nous conseillons quelquefois aux malades de prendre ces médicaments par voie orale.

Ce traitement, indispensable, n'est pas suffisant car l'amœbicide tissulaire n'agit pas sur les amibes qui se trouvent dans la lumière intestinale. C'est la raison pour laquelle nous administrons systématiquement à ces malades, en même temps que l'émétine, un amœbicide de contact, soit diodoxyquinoléine (Direxiodé) 8 comprimés par jour, soit diphétarsone (Bémarsal) 2 g. par jour, ainsi qu'un antibiotique (de préférence Rovamycine ou Érythromycine).

Maintenant que nous disposons du sel Rovamycine-diphétarsone, nous avons simplifié la technique de cette phase du traitement, en faisant prendre au malade, pendant toute la durée de la cure émetinienne, 4 à 5 comprimés (à 0 g. 50) par jour de ce sel.

La suite du traitement, dans ces cas, sera exactement celle que nous avons indiquée précédemment pour les formes rebelles, anciennes, invétérées. En effet, il est absolument impossible de savoir, hormis des cas exceptionnels, si nous nous trouvons en présence d'une première attaque de la maladie ou s'il s'agit d'un épisode évolutif survenant sur un intestin déjà lésé ; de toute façon, la signature de l'atteinte pariétale a été donnée par le syndrome dysentérique et la règle qu'impose la sécurité est d'envisager un traitement prolongé et continu.

c) *Traitement des formes bénignes et des « porteurs sains »*. — La troisième éventualité est celle à laquelle nous faisons allusion ci-dessus : le cas de ce que nous appelons l'*amibiase commune bénigne*.

Il s'agit souvent de malades pour lesquels un examen parasitologique des selles a été demandé, à l'occasion de troubles mineurs évoquant — quelquefois mais non toujours — une atteinte colitique ; chez ces malades, en l'absence de signes d'évolutivité, en l'absence de renseignements fournis par l'interrogatoire rapportant les phénomènes actuels à une maladie colitique ancienne ou sévère, on peut envisager la possibilité d'un simple « parasitisme amibien » et préconiser le traitement suivant :

1° Prise quotidienne, pendant 10 jours, d'un arsenical amœbicide de contact (diphétarsone) à la dose de 2 g. par jour, suivie :

2° de l'administration de 6 à 8 comprimés par jour de diodoxyquinoléine (Direxiodé), pendant 20 jours.

3° De toute façon, même s'il s'agit d'une forme oligosymptomatique apparemment récente, et même si le traitement a paru guérir ce malade, cette première série de traitement sera toujours suivie d'une deuxième cure identique : soit 10 jours de diphétarsone et 20 jours de diodoxyquinoléine ; cette dernière sera complétée

par l'administration, soit d'une forme spécialisée de Pâte de Ravaut pendant 3 semaines à 1 mois (à la même posologie que celle indiquée précédemment), soit de sous-nitrate de bismuth.

Un premier examen parasitologique des selles aura été pratiqué à la fin de la 1^{re} cure, puis un autre après la deuxième : si les examens de selles ont été négatifs, si l'infestation paraît récente, si le malade n'a plus aucun trouble, nous arrêtons là le traitement, mais le malade sera revu un mois après la fin de la deuxième cure et, si le nouvel examen coprologique pratiqué à ce moment est encore négatif, il sera examiné ensuite 3 mois, puis 6 mois plus tard. Ce n'est que lorsque ces deux nouveaux examens de contrôle auront été aussi négatifs que l'on pourra affirmer la guérison définitive de la maladie.

Il est bien entendu que si, au cours d'un de ces examens de contrôle, on retrouve à nouveau des parasites (amibes dysentériques ou kystes), on reprendra le traitement car l'optimisme fondé sur la symptomatologie clinique n'est pas confirmé et que l'on se trouve en présence d'un amibien qui est déjà à un stade plus avancé de la maladie, à moins qu'on ne décèle, dans son entourage, le responsable d'une réinfestation.

De la lecture de ces quelques directives thérapeutiques, on retiendra que tous les auteurs cités insistent sur la nécessité d'un traitement prolongé, continu et varié, chacun donnant la préférence aux produits qu'il a utilisés avec succès et qui lui ont paru les mieux tolérés, mais il ne s'agit là que de schémas et, dans la pratique, il faut, comme toujours, tenir compte des susceptibilités individuelles et c'est pourquoi nous insistons encore une fois sur l'intérêt que présente un large éventail de médicaments amœbicides.

Si le nombre des amœbicides diffusibles à « fixation tissulaire » est encore bien limité, la liste des amœbicides « de contact », par contre, qui est celle des médicaments les plus employés, s'allonge chaque jour. Parmi ceux-ci, il en est certainement plusieurs (Camoforme, Entobex, Furamide... par exemple) qui pourront, si besoin, venir assurer la relève de médicaments plus anciens.

De même, pour les médicaments de l'infection microbienne : si la spiramycine (Rovamycine) ou l'Érythromycine (moins active que la spiramycine) sont mieux tolérées que les tétracyclines, il est cependant des malades qui les supporteront mal ; dans ce cas, il faudra y renoncer et faire appel à d'autres médicaments actifs sur les germes : ce peut être un autre antibiotique, comme la néomycine, ou encore un sulfamide, telle la sulfaguandine, qui demeure l'un des plus recommandables.

B. — TRAITEMENT MÉDICAL DE L'AMIBIASE HÉPATIQUE ET DES AUTRES LOCALISATIONS VISCÉRALES

Toutes les manifestations extra-intestinales de l'amibiase sont provoquées par l'action directe, lytique, de l'amibe histolytique et indépendante de la flore microbienne intestinale, ce qui n'empêche, dans certains cas, une surinfection microbienne qui nécessitera un traitement approprié.

Hormis les cas exceptionnels de surinfection, il ressort donc que le traitement médical de ces formes fait appel aux amœbicides à « action tissulaire », à l'exclusion des autres médicaments qui n'ont aucune action sur elles.

Qu'il s'agisse de l'hépatite amibienne — de beaucoup la plus fréquente des manifestations viscérales — ou de localisations plus rares (pulmonaires ou autres) le médicament de base est l'émétine, que l'on utilisera selon le schéma posologique indiqué pour le traitement de la dysenterie, associée à la strychnine et à la vitamine B₁. Mais le traitement de la métastase viscérale n'est pas suffisant, il faut, en même temps, traiter l'amibiase intestinale.

Le schéma thérapeutique comportera donc l'administration de 0 g. 060 à 0 g. 080 par jour d'émétine, associée à la prise quotidienne de 4 à 5 comprimés de Rovamycine-diphétarsonne ou de diodoxyquinoléine (8 comprimés par jour).

Le traitement éméтинien comporte une servitude majeure : la *toxicité cumulative*. C'est pourquoi, bien souvent, avant même que l'on puisse affirmer qu'une suppuration justifiera une ponction évacuatrice ou une intervention chirurgicale, on peut être amené à désirer prolonger le traitement médical de l'hépatite amibienne et, pour ce faire, il faut recourir aux autres médicaments à « action tissulaire ».

Parmi ceux-ci, tout de suite après l'émétine nous donnons la préférence au bromhydrate d'aminooxyconessine qui sera administré selon les indications de CROSNIER et DARBON, soit 0 g. 50 par jour pendant les 5 premiers jours, 0 g. 40 par jour pendant les 4 jours suivants, puis 0 g. 30 par jour pendant 3 jours, 0 g. 20 pendant 2 jours, soit une dose totale de 5 g.

Dans la plupart des cas, ce traitement est suffisant, si l'évolution ne s'est pas faite vers la suppuration.

Nous n'avons pas, dans le cadre du présent rapport, à envisager les critères cliniques et biologiques qui permettent de décider si une amibiase hépatique est suppurée ou non ; ce qui importe pour nous c'est de savoir que, dans les cas où le traitement médical doit être

encore prolongé — soit qu'il n'y ait pas de suppuration à évacuer, soit qu'il y ait intérêt en cas d'évacuation, à prolonger l'action amœbicide tissulaire — il reste encore un médicament auquel on peut faire appel : la *Chloroquine* (Nivaquine).

Certains s'étonneront peut-être de nous voir placer au 3^e rang ce médicament qui, pour nombre d'auteurs anglo-saxons, trouve une place égale — quelquefois même supérieure — à celle de l'émétine dans la nomenclature des médicaments de l'amibiase hépatique. Notre avis personnel — qui est, nous le savons, partagé par de nombreux autres praticiens français — est que la chloroquine est un médiocre amœbicide, même dans le cas de l'amibiase hépatique. On l'utilisera en dernier ressort (intolérance à l'émétine, épuisement d'action de celle-ci ou limite de toxicité, intolérance à l'aminooxyconessine...).

Pour obtenir une action, il faut employer la chloroquine à des doses élevées : 0 g. 60 par jour pendant plusieurs jours consécutifs, puis 0 g. 50, 0 g. 40 et 0 g. 30 pendant une vingtaine de jours.

La chloroquine est habituellement bien tolérée mais elle peut provoquer quelques incidents mineurs d'intolérance.

Nous pensons qu'il vaut mieux ne pas employer simultanément les rares médicaments à action tissulaire dont nous disposons car l'expérience prouve que le traitement d'une hépatite amibienne doit souvent être prolongé plusieurs semaines.

Nous ne parlerons pas ici des médicaments iodiques solubles dont l'emploi a pu donner satisfaction à certains mais qui, dans l'ensemble, ne paraissent pas avoir été retenus et qu'il est en tous les cas pratiquement impossible de se procurer actuellement pour le traitement de nos malades.

Nous avons suivi avec le plus grand intérêt les premiers essais de traitement de l'amibiase par la 2-déhydro-émétine, dont l'élimination, plus rapide que celle de l'émétine, laisse espérer que nous pourrions peut-être, si les premiers résultats se confirment, disposer d'un médicament aussi actif et plus maniable que l'émétine pour les traitements des formes extra-intestinales de l'amibiase.

C. — TRAITEMENT DE L'AMIBIASE DU NOURRISSON

Nous avons, dans la première partie de ce rapport, indiqué les doses proposées pour le traitement de l'enfant, mais, en ce qui concerne le traitement de l'amibiase du nourrisson, nous tenons à faire état ici du travail de CH. SARROUY et de ses collaborateurs (113), qui a bien précisé la posologie des médicaments anti-amibiens employés chez le nourrisson :

On ne fera appel qu'en cas de nécessité absolue à l'émétine ; si elle est prescrite, il faudra toujours maintenir les enfants au lit, pendant toute la durée du traitement.

Les auteurs donnent la préférence au camphosulfonate d'émétine (Émétoplix), la dose totale restant fixée, comme chez l'adulte, à 0 g. 010 par kilogramme de poids. Ils recommandent de répartir cette dose sur 20 jours, en injectant, si besoin, le produit 1 jour sur 2.

Pour le bromhydrate d'aminooxyconessine (Néo-Roquessine), la dose totale doit être de 0 g. 10/kg., répartie en 10 jours.

Pour le diphétarsone (Bémarsal), la dose quotidienne est de 0 g. 05/kg. répétée pendant 10 jours consécutifs.

La diodoxyquinoléine (Direxiodé) sera prescrite à la dose de 1/2 à 3 comprimés à 0 g. 21 par jour pendant 10 jours.

Pour les antibiotiques, les doses sont celles couramment prescrites chez le nourrisson pour le traitement des maladies microbiennes.

Enfin, chez le nourrisson, comme chez l'enfant du reste, le *sous-nitrate de bismuth est formellement proscrit* ; on lui substituera, en cas de nécessité, le carbonate de bismuth, à la dose de 0 g. 20 à 0 g. 30 par année d'âge et par jour, pendant des périodes de 10 à 20 jours, en lui associant du charbon et du kaolin.

Pour SARROUY, le traitement comporte deux périodes :

D'abord un *traitement d'attaque*, associant émétine et antibiotiques (soit Terramycine, soit Rovamycine), puis un *traitement d'entretien*, faisant appel au diphétarsone (Bémarsal) et à la diodoxyquinoléine (Direxiodé) et au bismuth.

On comprendra fort bien que, chez l'enfant, la guérison définitive est acquise plus facilement et plus vite que chez l'adulte, car la maladie n'a guère eu le temps habituellement d'évoluer vers la constitution de lésions colitiques sévères.

D. — TRAITEMENT DES PARASIToses ASSOCIÉES

Nous ne saurions, sans nous écarter du cadre qui nous a été fixé, nous étendre longuement sur le traitement des parasitoses associées à l'amibiase.

Nous rappellerons seulement que peu de médicaments anti-amibiens agissent sur d'autres maladies parasitaires, si l'on excepte l'action de l'émétine sur la distomatose, celle du diphétarsone (Bémarsal) sur la trichomoniasse intestinale, pour ne pas parler de la chloroquine (Nivaquine), puissant antipaludique, mais médiocre amœbicide.

En fait, lorsqu'une parasitose intestinale associée est dépistée chez un amibien, on doit la traiter aussi vite que l'état du malade le

permettra, et ceci d'autant plus que ces parasitoses associées — plus rapidement curables que l'amibiase — peuvent être responsables de troubles supplémentaires.

Si le traitement des helminthiases intestinales (*tænia*s, *ascaris*, oxyures, *ankylostomes*...) faisant appel à des médicaments divers, souvent toxiques, doit, de préférence, être administré seul, pendant une période de repos intercalaire du traitement anti-amibien, nous avons, par contre, toujours traité, avec succès et sans incidents, la giardiasse (*lamblia*se) en même temps que l'amibiase, en prescrivant, soit de la Quinacrine (0 g. 30 par jour $\times$ 5 jours) soit, plus récemment, du métronidazole (*Flagyl*) (0 g. 50 par jour $\times$ 5 jours), les comprimés étant pris en même temps que le médicament anti-amibien.

Avant d'abandonner ce chapitre, nous rappellerons que certains médicaments ont *une action aggravante sur l'amibiase* et l'on sait, par exemple, que celle-ci peut être réactivée par la prise de sels de pipérazine (*Notézine*, par exemple, au cours d'un traitement antifilarien) et aussi par un traitement intempestif par la cortisone ou par tout autre corticoïde : ces hormones peuvent provoquer une très sérieuse aggravation de la maladie, comme l'ont montré DARBON et PORTAL (43), voire même une évolution mortelle, comme cela a pu être observé par EISERT (52).

E. — TRAITEMENT DE LA CÔLITE « MÉTA-AMIBIENNE »

Des troubles colitiques peuvent persister longtemps après la guérison parasitologique ; ils sont souvent attribués, à tort, aux parasites, et peuvent motiver des traitements intempestifs. En effet, si l'on est certain de la disparition définitive des amibes, il est inutile de continuer à administrer des amœbicides, parfois réclamés par le malade, d'autant que l'emploi prolongé de médicaments n'est pas sans danger ; aussi, à ce stade, est-il sage de n'avoir recours qu'à des produits agissant sur la cœlite elle-même et sur ses conséquences.

Parmi ces médicaments, la place de choix — comme l'ont bien montré HILLEMAND et CATTAN (68) — doit être donnée aux pansements intestinaux et avant tout au sous-nitrate de bismuth. Celui-ci, administré pendant des périodes de 10 à 20 jours par mois, en dose unique (prise le matin à jeun) variant entre 10 et 20 g. selon que le malade est constipé ou non, constitue le traitement de fond ; on pourra lui associer ou lui substituer le kaolin ou le titane et aussi des médicaments agissant sur le pH intestinal et sur la flore microbienne (levures, vitamines du groupe B, acide lactique, suspensions de

bacilles subtilis (Bactisubtil), etc.). Ces derniers médicaments peuvent être administrés, soit pendant, soit dans l'intervalle des cures de bismuth.

Les modificateurs de la motricité intestinale : antispasmodiques (teinture de belladone ou atropine, Lisipamol, etc.), sont souvent des adjuvants très utiles de ce traitement.

Les antibiotiques, par leur action sur la flore microbienne associée, peuvent être recommandés, à faibles doses, dans certains cas ; ici encore, c'est à la spiramycine (Rovamycine) ou à l'Érythromycine que nous ferons appel, dans les cas où nous les jugerons utiles.

Un des inconvénients des cures de bismuth est, qu'à la longue, les malades le tolèrent moins bien qu'au début : alors que, pendant plusieurs mois, les résultats obtenus sont remarquables et que ce sont les malades eux-mêmes qui viennent demander le renouvellement de leur ordonnance, il n'est pas rare qu'après quelques mois de traitement le bismuth commence à être moins bien toléré et qu'on doive renoncer à son emploi, soit pendant quelque temps, soit même définitivement.

Un complément indispensable de ces traitements médicamenteux est la *diététique*. Nous n'envisagerons pas ici le régime alimentaire d'un colitique et nous renverrons le lecteur aux ouvrages spécialisés de gastro-entérologie.

Enfin, les *cures hydrominérales* sont, à notre avis, un complément utile, sinon indispensable, du traitement dans la plupart des cas et, surtout, des cas anciens.

La cure de Plombières sera surtout recommandée pour son action sédative dans les formes douloureuses et dans les formes où les symptômes neuro-végétatifs dominent.

La cure de Châtel-Guyon a une action remarquable sur la constipation, sur les fermentations intestinales et sur les troubles colitiques, séquelles de l'amibiase ; elle est donc recommandable comme complément du traitement des formes anciennes de l'affection. Elle présente aussi l'intérêt de constituer un test de guérison : l'eau de Châtel-Guyon réactivant l'amibiase, un examen parasitologique des selles négatif après une cure, permet de confirmer la guérison de la maladie.

F. — PROPHYLAXIE DE L'AMIBIASE

Nombre d'auteurs ont envisagé l'emploi de médicaments divers (surtout iodoquinoléines ou arsenicaux) dans l'idée d'assurer une « chimioprophylaxie ».

On peut, dans certaines circonstances particulières, essayer de

protéger, par l'administration d'un amœbicide de contact, un individu ou un petit groupe d'individus qui se trouvent exposés, pendant une durée de temps limitée, au danger d'une infestation amibienne, réellement inévitable autrement (campagnes militaires, par exemple) mais, hormis ces cas, on ne saurait conseiller ou encourager des expériences qui sont inutiles, sinon dangereuses, alors qu'une bonne connaissance de l'épidémiologie de l'amibiase et une saine éducation sanitaire doivent permettre une prophylaxie efficace, sans faire courir à des individus sains le risque d'incidents ou d'accidents thérapeutiques d'autant plus à craindre que cette prophylaxie devrait souvent être poursuivie sans interruption aucune pendant de longues années.

Nous ne dirons rien de plus ici de la prophylaxie de l'amibiase car cette question dépasse le cadre du traitement proprement dit et relève de l'épidémiologie de la maladie qui fait ici-même l'objet d'autres rapports.

Résumé et conclusions.

Nous nous sommes efforcé ici de faire le point de l'état de nos connaissances du traitement de l'amibiase, tout en sachant qu'à une époque où les découvertes thérapeutiques se succèdent à un rythme accéléré, notre travail court le risque, au jour de sa publication d'être déjà dépassé par l'actualité car plusieurs nouveaux médicaments, ayant fait la preuve de leur activité au laboratoire, sont en ce moment même au stade des premiers essais cliniques.

De la lecture des nombreux ouvrages et articles qu'il nous a fallu consulter pour la rédaction de ce rapport, s'est vite dégagée la notion que les travaux consacrés au traitement de l'amibiase appartiennent à deux catégories distinctes :

La première comprend des publications consacrées à la découverte de nouveaux « anti-amibiens » ou bien encore à l'application au traitement de l'amibiase de médicaments déjà connus ; ces articles, souvent teintés d'un optimisme prématuré, apportent des renseignements concernant l'activité (évaluée tant sur le plan clinique que parasitologique), la posologie optimum, la tolérance et, parfois même, la comparaison des effets du nouveau produit à ceux des médicaments plus anciens. Le problème thérapeutique y est envisagé sous un angle pharmacodynamique : c'est l'action immédiate du médicament sur les symptômes, l'action parasiticide au moment ou dans les jours qui suivent le traitement, qui sont décrits comme le seraient des expériences de laboratoire. Mais de la place exacte que viendra prendre

le nouveau produit dans l'arsenal thérapeutique de l'amibiase, et, surtout, du devenir à longue échéance des malades ainsi traités et apparemment guéris par le nouveau médicament, il n'est en général pas question.

La deuxième série de travaux — moins nombreux que ceux de la première — rassemble des articles dont les auteurs se sont donné pour but de guider les médecins praticiens, en traçant à leur intention une ligne de conduite thérapeutique dont l'objectif final est la guérison définitive du malade.

Tenant compte de cette dualité, nous avons divisé ce rapport en deux parties :

I. — Dans la première partie, intitulée : « Médicaments de l'amibiase », nous avons fait l'inventaire des « moyens » ; ceux-ci ont été classés sous trois rubriques :

- médicaments d'origine végétale,
- médicaments de synthèse,
- antibiotiques d'origine fongique.

Pour chacun de ces médicaments décrits, nous avons rappelé ce que nous connaissions de leur origine et résumé, en quelques lignes, ce que nous savons de leur activité, de leur posologie, de leur tolérance et, si possible, de leur mode d'action.

Nous avons limité cette revue au seul traitement étiologique, c'est-à-dire aux médicaments qui agissent sur l'amibe et sur la flore microbienne (dont le rôle pathogène peut être aussi important que celui de l'amibe), en excluant de cette partie du rapport les médicaments recommandables pour le traitement des conséquences de l'agression amibienne (côlites).

Dans cet exposé, nous n'avons pas tenu compte du *distinguo* que certains font entre médicaments actifs sur les kystes et médicaments agissant sur les trophozoïtes, car nous estimons que, *sur le plan de la thérapeutique*, il n'y a pas lieu de distinguer, l'un de l'autre ces deux aspects de la même amibe dysentérique (*E. histolytica*).

Les médicaments à visée étiologique peuvent, selon leur mode d'action, être répartis en trois groupes :

1) Les amœbicides qui, quel que soit leur mode d'administration (oral ou parentéral) sont diffusibles par voie sanguine et ont une « fixation tissulaire » ; la liste en est courte : émétine, conessine (et ses dérivés), accessoirement chloroquine (action modeste sur la seule localisation hépatique de l'amibiase) enfin toute récente acquisition du groupe : la 2-déhydro-émétine, encore à l'étude.

2) Les amœbicides qui, administrés par voie orale, parviennent dans la lumière du côlon où ils agissent par « contact » sur les amibes

et leurs kystes ; ces médicaments sont les plus nombreux ; nous avons essayé de tenir à jour leur liste, déjà longue, et qui s'arrête aux premiers mois de l'année 1961. Elle comprend :

a) des médicaments d'origine végétale : Glaucarubine et extraits de Simarouba ;

b) des arsenicaux : acétarsol (Stovarsol), carbarsone, glyco-biarsol (Milibis), arsthinol (Amœbal), sulfarside, diphétarsone (Bémarsal) et polybenzarol ;

c) des médicaments iodés et quinoléiniques : chiniofon (Yatren 205), chloriodoquine (Entéro-Vioforme), diodoxyquinoléine (Direxiodé), dibromoxyquinoléine (Colipar) ;

d) des médicaments appartenant à des séries chimiques très différentes, que nous avons présentés dans l'ordre chronologique de leur découverte : diallyl-crésol biallylamicol (Camoforme), dérivés de la méthylanilide (Entamide), phénanthroline-quinone (Entobex), dérivé de l'acridine (P. A. A. 2056).

3) Les antibiotiques d'origine fongique, qui comportent une liste de quatorze noms commençant avec la pénicilline et se terminant, provisoirement, par la paramomycine et par le colisan.

Ces antibiotiques, à l'exception peut-être d'un ou deux (fuma-gilline par exemple) n'ont pas d'action directe sur les amibes, mais agissent sur la flore microbienne. Nous avons distingué, d'une part, les antibiotiques à spectre d'action très étendu, telles les tétracyclines, qui peuvent parfois dépasser le but recherché en détruisant la quasi-totalité de la flore intestinale à l'exception d'un organisme résistant (microbe ou levure) à cet antibiotique, dont la prolifération incontrôlée peut être cause d'accidents graves, et, d'autre part, les antibiotiques d'activité plus limitée telle la spiramycine (Rovamycine), qui respectent une partie de la flore microbienne mais qui sont actifs sur les germes particulièrement responsables des manifestations pathologiques (anaérobies Gram +).

En terminant cet exposé analytique, nous avons rappelé l'existence de certaines préparations pharmaceutiques associant, sous une même présentation, des médicaments de mode d'action différent tels que la Pâte de Ravaut, les associations d'iodoxyquinoléine et de chloroquine (Résotren), de diodoxyquinoléine et de chloroquine (Nivem-bine), de glycobarsol et de chloroquine (Néoviasépt) et nous avons fait une place à part à la spiramycine-diphétarsone (Rovamycine-diphétarsone) car, différent des préparations précédentes qui sont des mélanges, ce produit est un sel chimiquement défini, obtenu par la combinaison d'un antibiotique qui est aussi une base : la *spiramycine*, et d'un acide qui est un arsenical : le *diphétarsone* ; ce sel a une action mixte d'amœbicide de contact et d'antibiotique anti-microbien.

II. — Dans la deuxième partie de ce rapport, intitulée : « Thérapeutique de l'amibiase » nous avons tenu à rappeler les bases physiopathologiques dont la connaissance est indispensable pour la conduite efficace du traitement de l'amibiase *qui est toujours et avant tout une maladie du côlon.*

Dans une première phase de « parasitisme amibien » les amibes vivent dans le côlon où elles se multiplient sans provoquer de troubles ; nous estimons cependant qu'il faut les détruire, tant pour prévenir l'évolution ultérieure — toujours à craindre — vers l'« amibiase-maladie », que pour en éviter la dissémination. La destruction des parasites à ce stade peut être obtenue en utilisant l'action des amœbicides de « contact » tels les arsenicaux, les iodoxyquinolines, et probablement un certain nombre des nouveaux médicaments que nous avons cités.

Pour être efficace, ce traitement doit être suffisamment prolongé car l'amibe tétragène peut se reproduire indéfiniment si l'on n'intervient pas par un traitement approprié.

Le deuxième stade de l'évolution : la « dysenterie » qui marque le début de la maladie mais dont l'extériorisation clinique peut manquer, correspond au moment où l'amibe, devenue histolytique, attaque les parois du côlon, provoquant les lésions souvent graves ; lorsque l'amibe a pénétré dans les tissus, elle devient alors vite inaccessible aux amœbicides de « contact » qui restent à la surface de la muqueuse et elle ne peut être atteinte que par des amœbicides diffusibles à « fixation tissulaire ».

L'amibe histolytique est facilement détruite par ces derniers médicaments si ceux-ci parviennent à son contact à une concentration suffisante et ce traitement, s'il est bien mené, peut être de courte durée car, à la différence de l'amibe tétragène, l'amibe histolytique ne se reproduit pas.

Mais, à ce stade de dysenterie, il est indispensable de ne pas oublier d'agir *simultanément* sur les amibes demeurées dans la lumière du côlon, qui continuent à y proliférer hors du champ d'action des amœbicides « tissulaires », ainsi que sur la flore microbienne dont la virulence s'exalte au moment de l'attaque dysentérique ; c'est pourquoi il convient d'associer aux amœbicides « tissulaires » des amœbicides de « contact » et des antibiotiques.

La troisième étape de l'évolution de l'amibiase, souvent atteinte sans avoir été annoncée par une crise de dysenterie, est l'« entérocolite amœbo-microbienne », conséquence de l'attaque pariétale du côlon.

A ce stade, les agents pathogènes (amibes et microbes) sont souvent difficilement accessibles à la thérapeutique car certains d'entre eux se trouvent à l'intérieur de lésions (ulcérations, abcès) où ils sont plus ou moins à l'abri de l'action de tous les médicaments.

Dans ce cas, le traitement devra être prolongé et continu pour agir sans relâche sur les amibes qui, provenant des repaires profonds, viennent à émergence à la surface de la muqueuse colique, ensemençant le bol fécal où les parasites vont continuer à proliférer.

A ce stade, les amœbicides « tissulaires » — sauf le cas d'une reprise du processus dysentérique — sont de peu d'utilité et risquent souvent d'être mal tolérés ; aussi, le traitement devra-t-il faire essentiellement appel à des amœbicides de « contact » et aussi, dans certaines conditions, aux antibiotiques.

Les complications viscérales de l'amibiase, qui sont toujours provoquées par l'amibe histolytique, sont justiciables des seuls amœbicides à diffusion « tissulaire » ; cependant, l'amibiase restant une maladie à point de départ intestinal, il faudra compléter le traitement par la prescription d'amœbicides de « contact » agissant sur les amibes demeurées dans le côlon, faute de quoi la maladie continuera à évoluer.

*
* *

De nombreux auteurs ont proposé, pour obtenir la guérison de l'amibiase, des schémas thérapeutiques plus ou moins inspirés par ces conceptions physiopathologiques ; nous en avons rapporté quelques-uns avant d'exposer notre conception personnelle du traitement.

De ces études appliquées à la thérapeutique de la maladie, on peut conclure que, grâce aux médicaments dont nous disposons déjà, il est :

1) En général facile de venir à bout d'une attaque dysentérique aiguë.

2) Facile aussi de guérir une hépatite amibienne, tout au moins si le traitement médical approprié a été institué avant la constitution d'un abcès, moment à partir duquel les médicaments sont insuffisants, l'évacuation de l'abcès devenant nécessaire.

3) Facile encore, par un traitement bien conduit et suffisamment prolongé, d'agir efficacement sur le « parasitisme amibien » avant la constitution d'une atteinte colique mais encore faut-il le reconnaître précocement, ce qui n'est pas toujours possible.

Par contre, tous les auteurs reconnaissent la difficulté du traitement des formes invétérées, anciennes, à rechutes multiples. Celles-ci nécessitent un traitement prolongé et continu d'où il résulte que ce traitement devra aussi être varié afin de prévenir, chez des malades souvent en mauvais état général, des incidents d'intolérance toujours à craindre lorsque les mêmes médicaments sont administrés pendant de longs mois.

Ce traitement *prolongé, continu, varié*, fera appel surtout aux amœbicides de « contact », c'est dire combien il est utile de pouvoir disposer d'un grand nombre d'entre eux.

Parmi les nouveaux médicaments que nous avons décrits, il en est plusieurs qui pourront très probablement venir prendre la relève des médicaments « classiques » utilisés actuellement.

Dans certaines conditions, il faudra associer aux amœbicides des médicaments à action antimicrobienne et la gamme toujours plus étendue des antibiotiques permettra au thérapeute de choisir le plus actif et le mieux toléré.

Le traitement de l'« entérocolite amibienne » comportera aussi la prescription de « pansements intestinaux » — dont le type reste toujours à l'heure actuelle le sous-nitrate de bismuth — et d'antispasmodiques, voire de sédatifs.

Lorsqu'une autre parasitose (intestinale en particulier) est associée à l'amibiase, il convient de la traiter et de la guérir, sans attendre pour le faire la guérison, souvent plus difficile et plus longue à obtenir, de l'amibiase elle-même.

Enfin, il ne faut pas oublier que l'amibiase peut causer des lésions anatomiques parfois très durables et que la « colite méta-amibienne » persistera souvent longtemps après la disparition des parasites ; il est alors inutile de prolonger indéfiniment un traitement dont la tendance étiologique est devenue anachronique et qui risque d'être plus nocif qu'utile. A ce stade, il faut traiter la séquelle colitique en faisant un usage judicieux des « pansements », des modificateurs de la flore intestinale et des antispasmodiques ; ce traitement sera souvent heureusement complété par la crénothérapie.

SUMMARY

Survey of the to-day state of the treatment of amebiasis.

In the first part of the paper. « The drugs in amebiasis », the drugs utilized are divided into three groups:

1° Amebicid drugs, which are diffusible into the body through the blood and are able to fix onto the tissues, whichever their administration route (oral or parenteral). They are few: emetine, conesine and its derivatives, chloroquin (weak activity only in hepatic localizations of amebiasis), and the recently discovered 2-dehydroemetine, still under study.

2° Amebicid drugs, which after oral administration arrive in the lumen of the colon, where they exercise a contact activity on amebae and their cysts. These drugs are many: drugs of vegetal origin (Glaucarubin and extracts of Somarouba); arsenical drugs: acetarsol

(Stovarsol), carbarsone, glycobarsol (Milibis), arsthinol (Amoebal), sulfarside, diphétarsone (Bémarsal), polybenzarol; iodized and quinoleinic drugs: chiniofon (Yatren 205), chloriodoquin (Entero-Vioform), dioxoquinolein (Direxiode), dibromoquinolein (Colipar); drugs belonging to various chemical series: diallyl-cresol, biallylami-col (Camoform) dichloroacetamid derivatives (Mantomid and Mebinol), methylanilide derivatives (Entamide), phenanthroline-quinone (Entobex), acridine derivatives (P. A. A. 2056).

3° Fungal antibiotics: a list of 14 names, beginning with penicillin and ending (provisory) with paramomycin and Colisan. These antibiotics (with one or two exceptions, fumagillin for example) have no direct activity on amebae, but are active on the microbial flora. They can be divided into two groups: *a*) Antibiotics possessing a very large activity range (such as tetracyclines) which sometimes may destroy the whole intestinal flora except particularly resistant organisms (microbes or yeasts) the uncontrolled proliferation of which may have serious consequences. *b*) Antibiotics possessing a more limited activity, such as spiramycin (Rovamycin), which do not destroy the whole microbial flora, but are active on germs responsible for pathological manifestations (anaerobic Gram-positive germs).

In the second part of the paper, the physiopathological basis the knowledge of which is necessary for an efficient treatment of amebiasis (which is always and before all a disease of the colon) is described. *First stage*: « amebic parasitism », the ameba are in the colon and multiply without inducing disorders; the use of contact amebicid drugs, such as arsenicals, iodoxy-quinoleins, should be prescribed. *Second stage*: dysentery; the ameba has become histolytic and attacks the colon wall, often inducing serious lesions; it escapes to contact amebicid drugs and can only be attained by diffusible amebicids, able to fix on the tissues. At this stage, one must simultaneously attack the amebae which have penetrated into the tissues, by administration of tissular amebicid drugs (emetine, conessine, synthetic emetine), the microbial flora the virulence of which is enhanced, and the amebae which persist in the lumen of the colon, by administration of « contact » amebicid drugs. *Third stage*: the amebo-microbial entero-colitis (consequence of the attack of the colon cell wall). The treatment should be of long duration and uninterrupted, utilizing « contact amebicid drugs », and in certain cases, antibiotics.

Visceral complications should be treated with « tissular diffusion drugs » only, but completed with « contact drugs » exercising their activity on the ameba remaining in the colon.

Finally, one should not forget that amebiasis may induce anato-

mical lesions, and that a « meta-amebic colitis » may persist a long time after the disappearance of the parasites. At this stage, the sequela « colitis » should be treated by means of agents providing a protective covering of the intestinal mucosa (e. g. subnitrate of bismuth), of agents modifying the intestinal flora, or of anti-spasmodic agents. The treatment will be completed by crenotherapy.

BIBLIOGRAPHIE

La liste, déjà longue, des références données ci-dessous, est nécessairement fragmentaire ; nous avons dû faire un choix et celui-ci, dans la plupart des cas, nous a amené à citer, d'une part les travaux qui ont abouti à la découverte des médicaments et, d'autre part, les publications qui nous ont paru apporter au lecteur le maximum de renseignements sur l'utilisation pratique des médicaments anciens et surtout nouveaux.

Nous renvoyons donc ceux qui désirent consulter une bibliographie plus complète à l'ouvrage de F. BLANC et F. SIGUIER (19) pour les articles parus avant 1950 et à la revue générale de R. CAVIER (28), pour les publications postérieures à cette date et antérieures à 1959.

*
* *

- (1) ABDALLAH (A.) et SAIF (M.). — *J. Egypt. Med. Ass.*, 1960, **43**, 5, 293.
- (2) ABD-EL-GHAFFAR (Y.) et coll. — *Gastroenterology*, 1956, **30**, 613.
- (3) ABD-EL-GHAFFAR (Y.) et coll. — *Gastroenterology*, 1957, **32**, 475.
- (4) ADAMS (A. R. D.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **50**, 2, 109.
- (5) ALLEN (R. F.) et WELLS (G.). — *Antibiot. Med.*, 1957, **4**, 12, 781.
- (6) ANDERSON (H. H.). — *Proc. Soc. Exp. Med.*, 1931, **28**, 484.
- (7) ANDERSON (H. H.). — *J. A. M. A.*, 1949, **140**, 1251.
- (8) ANDERSON (H. H.). — *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 1952, **55**, 1118 ; *Am. J. Trop. Med.*, 1952, **1**, 552.
- (9) ANDERSON (H. H.) et coll. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **4**, 693.
- (10) ANDRÉ (M. F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, **49**, 3, 508.
- (11) ARMSTRONG (T. G.) et coll. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, 1949, **42**, 597.
- (12) ARMSTRONG (T. G.) et WILMOT (A. J.). — *Lancet*, 1950, **249**, 10.
- (13) ARNETT (J. H.). — *Rev. Gastroenterology*, 1939, **6**, 91.
- (14) ASSENDELT (F.) et MILLER (J. W.). — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, **5**, 501.
- (15) BARRIOS (H.). — *Gastroenterology*, 1954, **27**, 81.
- (16) BLANC (F.). — *Maroc Médical*, 1956, **378**, 1029.
- (17) BLANC (F.) et MARTIN (M.). — *Arch. Méd. Gén. Trop.*, 1951, **28**, 4, 145.
- (18) BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, **70**, 471.
- (19) BLANC (F.) et SIGUIER (F.). — *L'Amibiase*. 1 vol., 1950. Exp. Scient. Fr., Paris, édit.
- (20) BLANC (F.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1961, **54**, 29.
- (21) BONAN (H.) et coll. — *Tunisie Médicale*, 1956, **6**.

- (22) BRISTOW (N. W.) et coll. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 50, 2, 182.
- (23) BROSSI (A.) et coll. — *Helv. Chem. Acta*, 1959, 42, 772 ; *Journ. Chem. Soc.*, 1959, 727, 3630.
- (24) BUSTAMANTE Y RIVERO (J. M.). — *Medicus*, 1954, 8, 117.
- (25) CANET (J.). — *Rev. Col. Méd. Chir.*, 1949, 15, 9 ; *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 479.
- (26) CANET (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1960, 53, 265.
- (27) CARNERI (I. DE). — *Il Farmaco*, 1956, 11, 926 ; *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, 113, 273.
- (28) CAVIER (R.). — *Médecine Tropicale*, 1959, 19, 6, 619.
- (29) CHARMOT (G.) et coll. — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 1751.
- (30) CHARMOT (G.) et DELAHOUSSE (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1956, 49, 365.
- (31) CHATTERJEE (S. C.) et coll. — *J. Ind. Med. Ass.*, 1957, 29, 5, 183.
- (32) COLLOMB (H.) et SANKALÉ (M.). — *Sem. Hôp.*, 1954, 30, 287.
- (33) CONAN (N. J.). — *Am. J. Trop. Med.*, 1948, 28, 1, 107.
- (34) COOPER (J.) et coll. — *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1958, 5, 5, 302.
- (35) COSAR (C.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 782.
- (36) COURTNEY et coll. — *Antibiot. Annual*, 1959-1960, 304.
- (37) CROSNIER (R.) et coll. — *Bull. Ac. Méd.*, 1948, 19-20, 336.
- (38) CROSNIER (R.), DARBON (A.) et coll. — *Presse Médicale*, 1951, 59, 1009.
- (39) CROSNIER (R.), DARBON (A.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 1, 86.
- (40) CROSNIER (R.). — *Presse Médicale*, 1953, 59, 1199.
- (41) CROSNIER (R.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 1, 52.
- (42) CUCKLER (A. C.) et SMITH (C. C.). — *Federat. Proc.*, 1949, 8, 284.
- (43) DARBON (A.) et PORTAL (L.). — *Presse Médicale*, 1959, 67, 2345.
- (44) DEL POZO (E. C.) et ALCARAZ (N.). — *Am. J. Med.*, 1956, 20, 412.
- (45) DE MELLO (J. P.). — *East Afr. Med. J.*, 1955, 32, 47.
- (46) DE MELLO (E. R.) et PATEL (J. C.). — *Ind. J. Med. Sci.*, 1958, 12, 6, 455.
- (47) DENNIS (E. W.), BERBERIAN (D. A.) et coll. — *Am. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 683.
- (48) DOBELL (C.). — *Rep. Ser. Med. Res. Com.*, 1918, 15, 28.
- (49) DONCKASTER (R.) et coll. — *Bol. Chileno de Parasit.*, 1959, 14, 1, 2.
- (50) DONCKASTER (R.) et coll. — *Bol. Chileno de Parasit.*, 1960, 15, 2, 314.
- (51) DURIEUX (C.) et coll. — *Médecine Tropicale*, 1948, 8, 1, 7.
- (52) EISERT (J.) et coll. — *New England J. Med.*, 1959, 261, 17, 843.
- (53) ELSDON-DEW et coll. — *Lancet*, 1952, 6725, 104.
- (54) ELSDON-DEW et coll. — *Lancet*, 1953, 2, 1180.
- (55) ELSDON-DEW et coll. — *Antibiot. Annual*, 1959-1960, 829.
- (56) FAIGUENBAUM (J.) et ALBA (M.). — *Bol. Chileno de Parasit.*, 1954, 9, 94.
- (57) FAITH (H. E.). — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 72, 837.
- (58) FÉLIX (H.) et coll. — *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 36, 2108.
- (59) FOURNEAU (E.). — *Ann. Inst. Past.*, 1921, 35, 571.
- (60) FRIEDHEIM (E. A.). — *Am. J. Trop. Med.*, 1949, 29, 185.
- (61) FRYE (W. W.) et coll. — *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 1952, 55, 1104.
- (62) GORDON (G.) et coll. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 58, 133.
- (63) HAINES (E.). — *Trans. Med. and Phys. Soc. Bombay*, 1858, 4, 28 ; *Pharm. Journ.*, 1865, 11, 6, 432.

- (64) HAM (E. A.) et coll. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6066.
(65) HARGREAVES (W. H.). — *Lancet*, 1945, 249, 68.
(66) HAUER (A.). — *Deutsche Tropenmed. Ztschr.*, 1943, 47, 153.
(67) HERRERO (J.), BROSSI (A.) et coll. — Symposium on Amœbiasis, Lucknow, 1959, 16-18.
(68) HILLEMANT (P.) et CATTAN (R.). — *Gazette Méd. France*, 1950, 57, 793.
(69) HOEKENGA (M. T.) et BATTERSON (D. L.). — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 3, 849.
(70) HOEKENGA (M. T.). — *South Med. J.*, 1957, 50, 4, 536.
(71) KILLOUGH (J. H.) et coll. — *Science*, 1952, 115, 71.
(72) KRADOLFER (F.) et NEIPP (L.). — *Antibiot. Chemother.*, 1958, 8, 297.
(73) LAVIER (G.), CROSNIER (R.) et MERLE (F.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 548.
(74) LEAKE (C. D.). — *J. A. M. A.*, 1932, 98, 195.
(75) LEBŒUF (M.). — *Presse Médicale*, 1917, 28.
(76) LEVY (J. S.) et coll. — *Gastroenterology*, 1952, 22, 4, 588.
(77) LOUGHLIN (E. H.) et MULLIN (W. G.). — *Antibiot. Chem.*, 1954, 4, 570.
(78) LOUGHLIN (E. H.) et coll. — *Antibiot. Chem.*, 1954, 4, 647.
(79) McCOWEN (M. C.) et coll. — *Science*, 1951, 113, 202.
(80) McGUIRE (J. M.) et coll. — *Antibiot. Chem.*, 1952, 2, 281.
(81) McHARDY (G.) et coll. — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 4, 998.
(82) McHARDY (G.) et coll. — *Antibiot. Med.*, 1956, 2, 230.
(83) McVAY (L. V.) et coll. — *Science*, 1949, 109, 590; *South. Med. J.*, 1950, 43, 308.
(84) McVAY (L. V.) et coll. — *Am. J. Med. Sciences*, 1952, 223, 20.
(85) MAJUNGAR (A. R.). — *Ind. Med. Gaz.*, 1930, 65, 2, 80.
(86) MANSON-BAHR (P.). — *Journ. Trop. Med. Hyg.*, 1949, 5, 52, 91.
(87) MARCHOUX (E.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1923, 16, 79.
(88) MARSDEN (P. D.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 54, 4, 386.
(89) MARTIN (G.) et coll. — *J. A. M. A.*, 1953, 151, 1055.
(90) MATHIS (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, 81, 968; Congrès Int. Amibiase, Châtel-Guyon, 1950, *C. R.*, 31.
(91) MEY (A. DU). — *Philippin. Journ. Trop. Med.*, 1915, 11, 1.
(92) MILLISCHER (M. Cdt.). — *Maroc Médical*, 1936, 167, 401.
(93) MORFET (H. F.). — *Antibiot. Med.*, 1960, 7, 9, 569.
(94) MORTON (C.). — *B. M. J.*, 1945, 4406, 831.
(95) MOST (H.) et ASSENDELT (F.). — *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 1950, 53, 427; *Am. J. Trop. Med.*, 1951, 31, 284.
(96) MOST (H.). — *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 3, 262.
(97) MUHLHENS (P. W.) et MENK. — *Münch. Med. Wsch.*, 1921, 68, 852.
(98) MURGATROYD (F.) et KENT (R. P.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1948, 42, 15.
(99) PAYET (M.), PÈNE (P.) et coll. — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1953, 10, 165.
(100) PEDOYA (C.) et coll. — *Presse Médicale*, 1959, 67, 38, 1481.
(101) PETZEKATIS. — *Presse Médicale*, 1924, 69, 705.
(102) PHILIPS (B. P.). — *Am. J. Trop. Med.*, 1951, 31, 561.
(103) POWELL (S. J.) et coll. — *J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, 61, 67.

- (104) RADKE (R. A.). — *Gastroenterology*, 1959, 36, 4, 509.
- (105) RAVAUT (P.) et CHARPIN (M.). — *Paris Médical*, 1919, 33, cité in RAVAUT (P.). — Syphilis, Paludisme, Amibiase. 1 vol. Masson édit., Paris, 1927, 248.
- (106) REED (A. C.) et coll. — *J. A. M. A.*, 1932, 98, 189.
- (107) RIOU (M.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 3-4, 135.
- (108) ROGERS (L.). — *Brit. Med. J.*, 1912, 1, 1424; 1912, 2, 405.
- (109) RUDICH (A.). — *Acta Tropica*, 1961, 18, 1, 61.
- (110) RUILOBA (J.) et coll. — *Rev. Investig. Clin.*, 1957, 9, 4, 53.
- (111) SAGONE (M.). — *Médecine Tropicale*, 1958, 18, 4, 647.
- (112) SANKALÉ (M.) et coll. — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1958, 326.
- (113) SARROUY (CH.) et RAFFI (A.). — *Rev. Prat.*, 1960, 10, 30, 3287.
- (114) SAWADA (T.) et coll. — *Gunma J. Med. Sc.*, 1953, 2, 299.
- (115) SCHAPIRO (M. M.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 54, 6, 564.
- (116) SCHMIDT (P.) et DRUEY (J.). — *Helv. Chim. Acta*, 1957, 40, 350.
- (117) SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 41, 521.
- (118) SCHNEIDER (J.). — Congrès Int. Hyg. Méd. Trop., Alger, 1950, 139.
- (119) SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1951, 232, 2370.
- (120) SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 741.
- (121) SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 786.
- (122) SCHNEIDER (J.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1957, 50, 600.
- (123) SHAFEI (A. Z.). — *Antibiot. Med. Clin. Therapy*, 1959, 6, 275.
- (124) SHAH (J. R.) et coll. — *Int. J. Med. Sci.*, 1958, 12, 8, 655.
- (125) SHORT (F. W.). — *J. Am. Med. Chem.*, 1958, 233, 80.
- (126) SHRAPNEL (B. C.) et coll. — *Am. J. Trop. Med.*, 1946, 263, 293; *Am. J. Trop. Med.*, 1947, 275, 527.
- (127) SIGUIER (F.) et coll. — *Presse Thermale et Clim.*, 1952, 89, 89.
- (128) SIGUIER (F.). — *Presse Médicale*, 1951, 40, 389.
- (129) SODEMAN (W. A.) et JUNG (R. C.). — *J. Louisiana Med. Soc.*, 1953, 105, 171.
- (130) SOHIER (R.) et coll. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 56.
- (131) SURREY (A. R.) et coll. — *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2214; 1955, 77, 5046.
- (132) TANGUY (F.) et coll. — *Médecine Tropicale*, 1948, 8, 1, 12.
- (133) THOMPSON (P. E.) et coll. — *Antibiot. Chem.*, 1958, 8, 1, 37.
- (134) THOMPSON (P. E.) et coll. — *Antibiot. Chem.*, 1959, 9, 10, 618.
- (135) TRÉFOUËL (J.) et coll. — *C. R. Ac. Sc.*, 1951, 232, 2273.
- (136) WAGNER (E. D.). — *Antibiot. Med.*, 1960, 7, 10, 613.
- (137) WEDDER. — *Far East Assoc. Trop. Med. Hong-Kong*, 1912.
- (138) WILMOT (A. J.) et coll. — *J. Trop. Med. and Hyg.*, 1951, 54, 161.
- (139) WILMOT (A. J.). — *Antibiot. Annual*, 1955-1956, 319.
- (140) WOODRUFF (A. W.) et coll. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 50, 2, 114.
- (141) WOODRUFF (A. W.) et BELL (S.). — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 7, 613.
- (142) YOUNG (M. D.). — *Antibiot. Med. and Clin. Ther.*, 1959, 6, 4, 222.

Synonymies de quelques médicaments anti-amibiens de synthèse.

I. — ARSENICAUX	(1) <i>Acétarsol</i> = acide acétylamino-3-hydroxy-4 phénylarsinique. Teneur en As = 27,23 o/o. <i>Syn.</i> : Stovarsol — Acétarsone — Amarsan — Arsaphen — Dynarsan — Fourneau 190 — Goyl — Kharophen — Limarsol — Malagride — Oralcid — Devegan — Orarsan — Osarsal — Osarsol — Osvaran — Paroxyl — Spirocid — Monargan — Ginarsol — Stovarsolan. (2) <i>Arsthinol</i> = 2-(3'-acétamido-4' hydroxyphényl) 1,3 dithio-2 arsacyclopentane 4-méthanol. Teneur en As = 21,57 o/o. <i>Syn.</i> : StB — Mercaptoarsénol — Balarsen. (3) <i>Carbarsone</i> = acide N. carbamylarsanilique. Teneur en As = 28,8 o/o. <i>Syn.</i> : Amabévan — Améban — Amibiarson — Arsamibe — Histocarb — Fenarsone — Leucarsone — Amimarson — Amébarsone. (4) <i>Diphétarsone</i> = sel sodique du bis(p-arsonophénylamino)1-2 éthane. Teneur en As = 29,72 o/o. <i>Syn.</i> : 4763 R. P. — Bémarsal — Rodameb — Amébarsin. (5) <i>Glycobiarsol</i> = glyco-arsinite de bismuth. Teneur en As = 15,01 o/o — Teneur en Bi = 41,88 o/o. <i>Syn.</i> : Viasept — Dysentulin — Broscolin — Wintodon — Mili-bis.
II — IODO-QUINOLÉINES	(1) <i>Chiniofon</i> = 7-iodo-8-hydroxyquinoléine sulfonate de sodium. Teneur en I = 26,5 à 33 o/o. <i>Syn.</i> : Yatren 105 — Mixiod — Quiniofon — Yochinol — Quinoxyl — Séfona — Anayodin. (2) <i>Iodochlorohydroxyquinoléine</i> = 7-iodo-5 chloro-8 hydroxyquinoléine. Teneur en I = 41,5 o/o. <i>Syn.</i> : Entéroquinol — Entrokin — Nioform — Quinambicide — Eczeidine — Entérozol — Iodentérol — Alchloquin — Amébil — Amœnol — Bactol — Hi-Entérol — Rométin — Vioforme — (Entérovioforme si additionné de Sapamine). (3) <i>Diodoxyquinoléine</i> = 5-7 diodo-8 hydroxyquinoléine. Teneur en I = 63,94 o/o. <i>Syn.</i> : Diodoquin — Diquinol — Direxiode — Disoquin — Yodoxin — Floraquin — Searlequin — Dinoléine — Diodoxylin — Dyodin — Moebiquin — Quinadome — SS 578 — Zoaquin — Entérosept — Embéquine.
III. — AUTRES MÉDICAMENTS	Pour la plupart des autres médicaments, il n'y a que peu de synonymies ; nous signalerons parmi eux : (1) <i>Chloroquine</i> = Aralen — SN 7618 — 3377 R. P. — Nivaquine B — Nivaquine — Avlochlor — Tanakan — Résochin — Résoquine — Saniquin — Bémaphate. (2) <i>Mantomide</i> : Pontalin — Chlorbétamide — Diantil. (3) <i>Entobex</i> = Ciba 11925 — Phanquone. (4) <i>Entamide</i> = Diloxanide (le furoate d'Entamide = Furamide).

Discussion.

M. V. RIOU. — M. SCHNEIDER vient de nous résumer dans un minimum de temps, l'essentiel de son important rapport sur le traitement de l'amibiase.

Je désire seulement mentionner le fait qu'on classe habituellement la conessine dans les « amœbicides tissulaires diffusibles ». Or, la conessine ou l'aminoxyconessine à faibles doses (5 cg. *pro die*) et surtout les extraits totaux de l'*Holarrhena* (0 g. 20 d'extrait mou *pro die*) peuvent être utilisés comme amœbicides de contact ; à ces doses modérées, ils sont parfaitement tolérés et je les considère comme un des meilleurs traitements de l'amibiase parasitose chronique, en les utilisant en cures courtes, afin d'éviter l'accumulation toxique et en alternant avec d'autres amœbicides de contact.

J'insiste aujourd'hui encore sur la nécessité du traitement continu, poursuivi *sans aucun arrêt* pendant un minimum de 6 à 8 mois en alternant plusieurs médicaments agissant d'une façon certaine sur les amibes et non, comme on voit prescrire souvent, du bismuth qui est un bon anticolitique, mais qui est dépourvu d'action sur les amibes.

A. MOLINIER. — Je partage totalement l'opinion de M. SCHNEIDER en ce qui concerne l'effet non amœbicide des antibiotiques, en ce qui concerne la nécessité du traitement des porteurs sains d'amibes, et en ce qui concerne la brièveté que doit avoir la prescription de médicaments diffusibles.

Mais en ce qui concerne le traitement dit d'entretien, je fais une différence entre deux groupes de malades :

1^o Les malades vivant en zone d'endémie amibienne. Un traitement continu prolongé (dont j'ai parlé sous ce vocable dès 1946) me paraît inutile. Ces malades seront réinfectés et de ce fait, un traitement discontinu, de blanchiment est seul de mise.

2^o Les malades vivant dans des zones où ne sévit pas l'endémie amibienne. Sur eux le traitement continu prolongé s'impose pour arriver à un déparasitage total. Nous poursuivons ce traitement sans arrêt 4 mois, puis nous ne traitons que les phénomènes connexes, colitiques ou neurovégétatifs.

Les résultats sont vérifiés seulement après 6 mois, 1 an parfois plus. Il est inutile de tenir compte du résultat négatif des examens coprologiques pratiqués durant les premiers mois après le traitement.

Ces résultats se décomposent aussi (nous donnerons ultérieurement

des résultats chiffrés) : la majeure partie des malades ne présentent plus de parasites.

Mais chez certains, on retrouve après 6, 10, 12 mois des kystes dans les selles. Si l'on recherche alors une recontamination, on la trouve souvent dans une amibiase conjugale. Mais force est de reconnaître qu'il existe des cas, où l'on ne retrouve pas de contamination, et nous sommes obligés d'avouer notre ignorance sur les causes de la récurrence.

Il serait, de ce fait, intéressant de savoir quelle est la durée maximum de vie du kyste dans l'intestin avant son éclosion, pour prolonger rationnellement le traitement d'entretien, c'est ce que je voulais faire préciser à M. LAMY.

Il est indiscutable, en effet, que les amœbicides de contact ne sont pas kysticides mais n'agissent que sur les formes végétatives. Ce sont les considérations que je voulais ajouter au rapport de M. SCHNEIDER.

CLINICAL VALUE OF SOME NEW ANTI-AMOEBIIC DRUGS

Par P. J. ZUIDEMA

The number of new anti-amœbic drugs which have been studied after the second World War is bewildering and it is still growing. The literature on the subject is voluminous and rather confusing; it might leave the unexperienced reader with the impression that the chemotherapy of amœbiasis is quite unsatisfactory.

It appears appropriate to discuss the reasons why the search for new amœbicides is still being continued. Several can be mentioned:

I. Many drugs used prior to the second World War are considered to be too toxic or to cause too unpleasant side-effects. This is especially the case with emetine. American doctors dread the cardiac manifestations of emetine. ANDERSON and REED (1934) held that in the dosage required for effectiveness the treatment with emetine was so great a therapeutic hazard that its routine use was not justified.

To most European physicians this point of view may seem exaggerated. Admittedly emetine, when administered in excessive doses, may cause serious cardiac damage. It is therefore imperative that certain rules be observed during a course of emetine; the patient should be kept in bed, and the first course of treatment should not exceed a total amount of 8 to 10 mg. per kg. bodyweight. A second

course should not be given within 6 weeks of the first. When these rules are strictly obeyed, emetine intoxication will be extremely rare.

However, it is true that patients in tropical countries are often difficult to persuade to stay in bed. As, in addition, they often are anaemic or in a debilitated condition, they may present a bad risk for emetine treatment.

2. An amoebic infection may be localized in several places in the body. As yet no single drug is effective against *E. histolytica* in all body sites. In order to act as a systemic amoebicide in patients with intestinal or extra-intestinal amoebiasis, a drug should be easily absorbed. Even when well absorbed, a drug often is not distributed equally throughout the various organs in which lesions may occur. On the other hand, poor absorption is needed for the drug to be effective against amoebae in the lumen of the colon; or, when absorbed, the drug should be excreted with the bile in an active form.

For this reason most cases of intestinal amoebiasis require more than one drug. This is a disadvantage; for instance, after successful treatment of acute amoebic dysentery with emetine, it may be omitted to eradicate the minuta forms, and a relapse may ensue.

3. Amoebic dysentery is a notoriously relapsing disease. Prolonged follow-up is imperative but not always possible, and it may easily be forgotten.

These are probably the main reasons why the chemotherapy of amoebiasis is still considered unsatisfactory. It is clear that the ideal anti-amoebic drug should be non-toxic or only slightly toxic, as well as free from unpleasant side-effects. The rate of cure should be high and the relapse rate low. In addition, the drug should be cheap as amoebiasis occurs chiefly in low-income countries.

Since World War II a host of new drugs have been tried out. After preliminary testing *in vitro* and in experimental animals the therapeutic value finally has to be assessed in man. Reports on new drugs often reach the conclusion that the latter are of value in the treatment of amoebiasis, but the conclusion often is not warranted, either because the number of patients was too small or because the follow-up was inadequate. As already stated, the relapse rate of a new drug should be low. However, in tropical countries the relapse rate is difficult to establish as there is usually a possibility of re-infection. Preferably, such studies should be carried out in countries where the disease is very seldom acquired. Obviously, the study might take a long time owing to the small number of patients available.

In this paper I would discuss a few new amoebicidal drugs that are now available for the treatment of, firstly, intestinal and, secondly, hepatic amoebiasis.

A. — *Intestinal amoebiasis.*

Intestinal amoebiasis comprises both amoebic dysentery and chronic intestinal amoebiasis.

The standard treatment of amoebic dysentery consists of a course of emetine followed by some drug for the eradication of the minuta forms. As regards the latter, emetine-bismuth-iodide is the drug of choice in England; in the Netherlands, we prefer an iodo-oxyquinoline (such as Chiniofon), often followed by an arsenical (such as Carbarsone or Stovarsol).

The same regimen may be instituted in chronic intestinal amoebiasis. Emetine treatment is sometimes omitted when the sole finding is cysts in the stools.

The following new drugs are available in these conditions:

I. *Antibiotics.* — After the war, many patients who were suffering from chronic, severe amoebiasis were repatriated from Southeast Asia. HARGREAVES (1944-1945) obtained beneficial results by combining the standard treatment with a course of penicillin and sulfasuxidine. It was assumed that in such refractory cases, secondary infection played an important part; the favourable effects of penicillin and sulfasuxidine were attributed to their action on the infection.

Many antibiotics have been tested since. With the exception of fumagillin, they are not specific amoebicides; their action is largely indirect, by effecting a change in the intestinal bacterial flora.

1. The *tetracyclines*, especially terramycin (oxytetracyclin) and aureomycin (chlorotetracyclin), have been most commonly employed (ARMSTRONG *et al.* (1950); MOST *et al.* (1952); FRYE *et al.* (1952); ADAMS (1953)). In acute amoebic dysentery the immediate effect is excellent; there is rapid clinical improvement, the amoebae disappear from the stools in a few days, and sigmoidoscopy reveals rapid healing of the ulcers.

However, there are important drawbacks to the use of tetracyclines, viz.:

a) Their expensiveness. This may not matter much in the rare case occurring in Europe, but it means a serious drawback in the tropics.

b) Although the immediate clinical and parasitological results are satisfactory, the relapse rate is rather high. Relapses often occur within a few weeks after treatment was stopped.

c) The intestinal flora may be markedly disturbed; moreover, bacteria that are resistant to these antibiotics may become predominant, causing untoward side-effects.

d) The tetracyclines have no effect whatsoever on hepatic amoebiasis.

2. *Erythromycin*. — Reports on the use of erythromycin in the treatment of amoebiasis appeared in the literature since 1955. VILLAREJOS (1955) stated, that in contrast to other antibiotics erythromycin is concentrated in the liver. The tablets should be administered in an acid-fast coating, as erythromycin is largely destroyed by gastric acid. The normal intestinal flora is not destroyed.

The best results, both in acute and chronic intestinal amoebiasis, were obtained with a total dosage of 6 g. 5 in 5 days. In 20 acute cases the results were spectacular and there was only one relapse during the 3-month observation period. In 36 chronic cases the results were good; the parasites disappeared from the stools in all; only one patient relapsed within 3.5 months. Favourable results were also obtained in 3 cases of hepatic amoebiasis.

However, in the series of POWELL *et al.* (1958) the relapse rate was higher. 21 male African patients with acute amoebic dysentery were treated with erythromycin, 0.5 g. 4 times daily for 10 days. By the 27th day of treatment, 15 were cured; 8 patients were reexamined after 1 month, two had relapsed; after 3 months one more had relapsed. They concluded that the immediate results are gratifying, but that the relapse rate is higher than in the tetracyclines.

ANDERSON *et al.* (1955) treated 15 patients with hepatic involvement with erythromycin stearate in a dosage of 15 mg. per kg. body-weight daily for 10 to 14 days; 14 were cleared. However, an enlarged and tender liver in intestinal amoebiasis is not always caused by amoebic involvement; it may occur in any ulcerative lesion of the colon. Improvement by antibiotics does not prove that the drugs are active against hepatic amoebiasis.

3. *Fumagillin*, isolated from *Aspergillus fumigatus*, has been used since 1951; it appears to be the only antibiotic with a direct amoebicidal action.

ANDERSON (1952) treated 10 persons who excreted cysts with a very small dosage of fumagillin: 100 mg. in all in 12.5 days. Nine remained free of amoebae for 3 months. WOODRUFF *et al.* (1956) treated 34 patients with 60 mg. daily for 10 days. Two out of 3 patients with vegetative amoebae failed to respond. Results were better in patients who excreted cysts. However, unpleasant

side-effects occurred in 11 patients. The same was noted by SAPPENFIELD *et al.* (1955), who administered a dosage of 40 mg. daily for 10 days. In the course of treatment nausea, diarrhoea and abdominal cramps occurred frequently. A rash might appear on the palmar surface of the hands in the first weeks after treatment; in 25 per cent of the cases it was followed by desquamation of the skin.

Fumagillin cannot be recommended. In acute amoebic dysentery it is of doubtful value; as regards the eradication of minuta forms other compounds which lack the side-effects of fumagillin, are available.

4. *Spiramycin* does not cause a massive destruction of the intestinal flora as it only affects the gram-positive bacteria.

CHARMOT and DELAHOUSSE (1956) reported excellent immediate results in 10 cases of amoebic dysentery; however, 5 patients returned with a relapse between 1 and 3.5 months after the completion of treatment. POWELL *et al.* (1958) also noted, that the relapse rate of spiramycin is higher than of the tetracyclines.

SCHNEIDER *et al.* (1957) used the salt of an arsenical (diphetarson) with spiramycin; it proved effective in 37 cases of intestinal amoebiasis; however, the follow-up was inadequate.

Summarizing, the tetracyclines have not yet been surpassed by other antibiotics. They are a real and valuable contribution in the chemotherapy of amoebiasis.

However, it is the general feeling among European workers that they should not be used as a routine treatment of amoebic dysentery. They should be restricted to the severe forms of amoebic dysentery. In tropical countries such cases are not uncommon among the underfed or debilitated people; they were frequently observed in the internees in Japanese concentration camps in Southeast Asia and in people repatriated from these camps in the first years after the war. Nowadays, such fulminant cases are rare in Western Europe.

Needless to say, the tetracyclines should be combined with other amoebicides—such as emetine, diodoquin and chloroquine—in the treatment of amoebic dysentery.

II. *Conessine*, an alkaloid of *Holarrhena africana floribunda*, has been used since 1948. Hydrochloras conessini or hydrobromas conessine are administered in a dosage of 0.5 g. for 5 days, after which the dosage is gradually diminished; the total amount administered is about 5 g. Favourable results were reported in acute amoebic dysentery and chronic intestinal amoebiasis (LAVIER *et al.* (1948); SIGUIER *et al.* (1949); CANET (1949)) and in a few cases of hepatic amoebiasis (MORETTI, 1949), but toxic and sometimes serious side-effects (tremor, nightmares, anxiety, confusion, excitation) are

not uncommon, especially in chronic cases, alcoholics, and patients in a poor general condition (LAVIER *et al.*, CANET, *l. c.*); they may be mitigated by calcium gluconate, phenergan and phenobarbital. Therefore, the use of conessine is restricted to hospitalized patients who are under constant medical supervision.

On the whole, the use of conessine cannot be recommended. In spite of its cheapness, the use of kurchi-bark appears to have been largely abandoned even in India.

III. *Entobex*, 4-7-phenanthroline-5,6-quinone (11925 C, Ciba). — In the last few years many reports have been published on the two phenanthroline-quinones, 4-7-phenanthroline-5,6-quinone and its monosemicarbazone (11925). These synthetic compounds have been studied pharmacologically by KRADOLFER and NEIPP (1958). They are slightly soluble in water, better in acid media. *In vitro* they combine a high amoebicidal action with a marked bacteriostatic effect on various gram-positive and gram-negative bacteria, but the normal intestinal flora is not destroyed. In experimental infections in rats the compounds were most effective; it was difficult to decide whether their effectiveness was due to a direct or an indirect action, or to both.

Many authors (GLORIEUX (1956); VAN DROOGENBROECK (1956); SEN and SANYAL (1956); SACHDEV and MEHROTRA (1958); CHOWDHURY *et al.* (1958); CHATTERJEE *et al.* (1958); NAGATY *et al.* (1958); BAMJI *et al.* (1958); SAGONE (1958)) have administered these drugs. After absorption they are excreted in a still active form in the bile and the urine. The original doses of 11925 (GLORIEUX; VAN DROOGENBROECK) were far too high. Even with smaller doses, CHOWDHURY (1958) observed unpleasant side-effects (nausea, vomiting) in a large percentage of patients treated with 11925. In the last few years, only the compound 11925 C appears to have been used.

11925 C (trade name *Entobex*) is usually prescribed in a dosage of 300 mg. daily for 10 days. No, or only slight toxic reactions occur with this dosage. A slight discolouration of the urine, probably due to a breakdown product, is often observed.

Undoubtedly, the immediate results of *Entobex* in acute amoebic dysentery are often favourable, but failures are not uncommon. SEN and SANYAL (*l. c.*) recorded 2 absolute failures among 8 patients who had received a high dosage (0.8 g. daily for 10 days, children half that dosage). CHATTERJEE *et al.* (*l. c.*) treated 7 cases; 2 failed to respond, vegetative amoebae persisted in the stools even after a 10-day course of treatment. A similar treatment was given to 9 cases excreting cysts, of whom 4 failed to respond. BAMJI *et*

al. (l. c.) observed relief of symptoms, disappearance of the parasites from the stools, and sigmoidoscopic improvement in about half the patients in a group of 44 suffering from intestinal amoebiasis with either vegetative forms or cysts in the stools. The table accompanying their paper shows that improvement was slow.

Unfortunately, as yet little is known about the relapse rate after treatment with Entobex. The drug was studied on a large scale in India, where follow-up of the patients is often impossible and where re-infection is frequent. SACHDEV and MEHROTRA (*l. c.*) treated 26 patients with active amoebic dysentery with satisfactory immediate results; however, 5 had again cysts in the stools within 6 months.

An investigation of the relapse rate should preferably be carried out in Western Europe. Of course the difficulty is that the number of cases of acute amoebic dysentery is very small; even so, a follow-up is sometimes difficult. In Amsterdam, I have not yet had the opportunity to treat a single case of acute amoebic dysentery with Entobex; all except one of 10 persons with cysts in the stools became negative after one course of Entobex, but none of them could be followed-up.

The effect of Entobex on hepatic amoebiasis is by no means dramatic. SEN and SANYAL (*l. c.*) recorded that hepatic enlargement and tenderness persisted in 3 patients even after the completion of treatment. BAMJI *et al.* (*l. c.*) observed a decrease in the size of the liver, relief of pain, and improvement of toxæmia in 8 out of 11 cases suffering from liver amoebiasis. SACHDEV and MEHROTRA (*l. c.*) successfully treated 2 cases; however, they stated that in one of them the liver remained tender for 2 months, hepatic enlargement persisting for 6 months. In the treatment of hepatic amoebiasis Entobex is decidedly inferior to emetine or chloroquine.

Which is the place of Entobex in the chemotherapy of amoebiasis? It is a cheap and non-toxic drug which does not affect the normal intestinal flora. 50 to 80 per cent of the patients with intestinal amoebiasis experience a relief of symptoms, but often the improvement is slow. Although the stools become negative after completion of treatment in about the same percentage of cases, we are aware that this figure cannot be used as a criterion in the assessment of the value of the drug. The relapse rate is of greater importance in this respect, but as yet no reliable figures about the relapse rate after treatment with Entobex are available. The drug seems to be of little value in hepatic amoebiasis.

Summarizing, Entobex may be useful in intestinal amoebiasis, but in some cases the treatment may be a failure. The relapse rate should be established. Entobex should not be used as the sole drug in liver amoebiasis.

IV. *Entamide and entamide derivatives.* — Entamide (diloxanide), dichloroacet-4-hydroxy-N-methylanilide.

In 1956, WOODRUFF, BELL and SCHOFIELD reported on the use of Entamide in patients with intestinal amoebiasis; the dosage was 12 mg. or more per kg. body weight daily for 10 days. Three patients with acute amoebic dysentery failed to respond; 2 out of 17 patients excreting cysts relapsed.

Subsequently, WOODRUFF and BELL (1960) tested 3 derivatives of Entamide, E. benzoate, E. piperazine sulphate and E. furoate. The best results were obtained with E. furoate (Furamide, the furoic acid ester) in a dosage of 20 mg. per kg. body weight daily for 10 days. This substance is less readily absorbed than Entamide. It is a cheap and non-toxic drug. The immediate results in 3 patients whose stools contained trophozoites were good, but only one could be followed-up for a sufficient length of time; he remained free. Good results were reported in 30 patients excreting cysts; out of 22 re-examined after 1 month, one had relapsed. Afterwards, the follow-up became unsatisfactory.

MARSDEN (1960) used E. furoate in out-patients at Yaba (Nigeria) in the same dosage. The stools remained positive at the end of treatment in 3 out of 17 patients with acute amoebic dysentery; follow-up was inadequate; only 3 out of 55 patients excreting cysts relapsed, but the follow-up stool tests were only carried out one month and 2 months after treatment.

SHALDON (1960) used E. furoate in 4 Nigerian soldiers suffering from acute amoebic dysentery; the dosage was 30 mg. per kg. body weight daily for 10 days. All were symptomfree within 5 days; after 6 weeks the stools were still negative.

Summarizing, E. furoate appears to be a valuable drug for the eradication of minuta forms (cysts), but further investigation, especially as regards the relapse rate, is necessary.

B. — *Hepatic amoebiasis.*

Chloroquine. — The statement that chloroquine is a very welcome addition in the treatment of liver amoebiasis probably will not meet objection; numerous reports (CONAN (1948); MURGATROYD and KENT (1948); LANE (1951); ROOVERS and VAN STEENIS (1951); WILMOT, POWELL and ADAMS (1959)) have stressed the value of the drug in this condition.

Chloroquine was synthesized in 1934, but it was not until many years afterwards that its value as an anti-amoebic drug was recognized. We owe this knowledge to a brilliant idea of CONAN (1948).

He wondered whether the amoebicidal action of diodoquin was due to the iodine—as was generally assumed—or to the quinoline nucleus and for this reason he tested the amoebicidal action of chloroquine. He found that *in vitro* this drug was a more powerful amoebicide than either Carbarsone or Chiniofon, although it was inferior to emetine. In addition, he found that in the rat chloroquine was markedly concentrated in the liver; the concentration in this organ surpassed that in the plasma 400 to 600 times. Subsequently, chloroquine was used in patients with intestinal amoebiasis and liver amoebiasis. In the latter excellent results were obtained in all patients, in intestinal amoebiasis the results were less gratifying, as about 50 per cent of the cases did not respond. These results are not surprising as chloroquine is almost completely absorbed from the upper intestinal tract, concentrated in the liver and only slowly excreted.

A great advantage of chloroquine is that it may be taken orally. It is cheap and rather non-toxic in the usual dosage. It may cause some gastro-intestinal upset and mild, transient visual disturbances. WILKINSON (1955) observed toxic symptoms in 52 out of 112 Kikuyu's treated with the same dosage as Europeans; this shows that the dosage should be adjusted to the body weight and the general condition of the patient.

The question whether chloroquine can serve as a substitute for emetine was studied by WILMOT *et al.* (*l. c.*). They concluded that the relapse rate of chloroquine is slightly higher than of a single 10-day course (1 grain daily) of emetine; the best results were obtained with a combined course of emetine and chloroquine. I prefer to start with emetine as this acts at the same time on the vegetative forms that may be present in the intestinal wall.

Chloroquine has become the second powerful drug in the treatment of liver amoebiasis. Needless to say, this is most important in all cases in which the use of emetine is contra-indicated for some reason or other. In these circumstances, other drugs should be added to combat a concomitant intestinal infection.

I have not discussed all the new anti-amoebic drugs; that would be simply impossible. When trying to sum up the present situation, it may be stated that only the *tetracyclines* and *chloroquine* are outstanding additions to the chemotherapy of amoebiasis, the former in severe, refractory cases of acute amoebic dysentery, the latter in hepatic amoebiasis. *Entobex* is a promising drug in intestinal amoebiasis, but we should investigate the relapse rate. The *Entamide derivatives* deserve further study.

This summary may show that, in spite of the tremendous amount of time and work devoted to the study of new drugs, the treatment

of an ordinary case of intestinal amoebiasis still follows the same lines as before World War II. Chloroquine may be used as a routine in hepatic amoebiasis only. The ideal anti-amoebic drug is still to be found. The search for it will have to continue.

RÉSUMÉ

Dans le traitement de l'amibiase intestinale chronique, on doit préférer à l'iodo-bismuth-émétine, les iodo-oxyquinoléines comme le chiniofon et les arsenicaux du type carbarsone et bémarsal. En ce qui concerne les antibiotiques, les tétracyclines et spécialement la terramycine, l'oxytétracycline et l'aureomycine sont efficaces sur la flore bactérienne associée et non directement sur l'amibe ; il en est de même de l'érythromycine, de la fumagilline et de la spiramycine.

La conessine se révèle efficace mais ses effets secondaires peuvent constituer une contre-indication. L'entobex et l'entamide donnent des résultats sans doute favorables mais inconstants et se montrent sans efficacité dans l'amibiase hépatique.

Dans l'amibiase hépatique, la chloroquine qui peut être administrée *per os*, montre une certaine activité qui lui permet de prendre place immédiatement après le chlorhydrate d'émétine dans l'arsenal thérapeutique. La venue de l'émétine synthétique, la 2-déhydro-émétine apporte enfin une importante promesse.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS (A. R. D.). — Treatment of bowel infection of the tropics. *Brit. med. J.*, 1953, **1**, 308-311.
- ANDERSON (H. H.) and REED (A. C.). — Untoward effects of anti-amebic drugs. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1934, **14**, 269-281.
- ANDERSON (H. H.), NELSON (Th. L.), CARBONO (C.) and DIAZ (J.). — Erythromycin-stearate against systemic amebiasis in Colombia. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **4**, 693-698.
- ANDERSON (H. H.). — The use of fumagillin in amoebiasis. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1952, **55**, 1118-1124.
- ARMSTRONG (T. G.), WILMOT (A. J.) and ELSDON-DEW (R.). — Aureomycin and amoebic dysentery. *Lancet*, 1950, **2**, 10-12.
- BAMJI (D. D.), DESAI (M. M.) and MUDUR (A. N.). — Some aspects of human amoebiasis. *Curr. Med. Practice*, 1958, **2**, 323-338.
- CANET (J.). — A propos des nouveaux traitements contre l'amibiase. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 479-487.
- CHARMOT (G.) and DELAHOUSSE (J.). — Dix observations de dysenterie amibienne traitée par la spiramycine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1956, **49**, 365-373.
- CHATTERJEE (P. K.), MUKKERJEE (S.), GHOSE (S.), DATTA (K. P.) and SIRCAR (S.). — Clinical trial with two new synthetic compounds in amoebiasis. *J. Indian Med. Ass.*, 1958, **30**, 251-254.

- CONAN (N. J.). — Chloroquine in amebiasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1948, **28**, 107-110.
- VAN DROOGENBROECK (J. B. A.). — Essais cliniques avec un nouveau produit synthétique dans l'amibiase. *Ann. Soc. Belg. Méd. trop.*, 1956, **36**, 875-879.
- FRIJE (W. W.), BROOKE (M. M.) and WEINSTEIN (P.). — Antibiotics in the treatment of acute amoebic dysentery. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1952, **55**, 1104-1113.
- GLORIEUX (M.). — L'action d'une nouvelle substance pour le traitement de l'amibiase. *Ann. Soc. Belg. Méd. trop.*, 1956, **36**, 823-826.
- HARGREAVES (W. H.). — *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1944-1945, 244-248.
- KRADOLFER (F.) and NEIPP (L.). — Experimental studies on amebicidal, antibacterial and antiparasitic phenanthroline compounds. *Antibiot. and Chemother.*, 1958, **8**, 297-308.
- LANE (R.). — The treatment of hepatic amoebiasis with chloroquine. *J. trop. Med. Hyg.*, 1951, **54**, 198-206.
- LAVIER (G.), CROSNIER (R.) and MERLE (F.). — Le traitement de l'amibiase par la conessine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1948, **41**, 548-553.
- MARSDEN (P. D.). — Clinical trials with entamide furoate, entamide piperazine sulphate and emetine bismuth iodide. II. In a tropical environment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, **54**, 396-399.
- MORETTI (G. F.). — Hépatite amibienne et conessine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1949, **42**, 132-135.
- MOST (H.) and VAN ASSENDELEF (F.). — Treatment of amoebiasis with terramycin. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1952, **55**, 1114-1117.
- MURGATROYD (F.) and KENT (R. P.). — Refractory amoebic liver abscess treated by chloroquine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1948, **42**, 15-16.
- NAGATY (H. F.), RIFAAT (M. A.), SALEM (S.) and KHALIL (H. M.). — Clinical trials of compound 11925 C. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 1958, **7**, 416-418.
- POWELL (S. J.), WILMOT (A. J.) and ELSDON-DEW (R.). — A comparison of erythromycin, spiramycin and novobiocin in the treatment of acute amoebic dysentery. *J. trop. Med. Hyg.*, 1958, **61**, 67-70.
- ROOVERS (J. J. C. P. A.) and VAN STEENIS (P. B.). — De behandeling van het leverabces met chloroquine. *Ned. T. Geneesk.*, 1951, **95**, 3316-3326.
- ROY CHOWDHURY (A. K.), ROY CHOWDHURY (A. K.) and NANDI (R.). — New synthetic compounds in the treatment of amoebiasis. *J. Indian med. Ass.*, 1958, **30**, 239-251.
- SACHDEV (S.) and MEHROTRA (R. P.). — Treatment of amoebiasis with preparation 11925 C. *Indian J. med. Sci.*, 1958, **12**, 743-749.
- SAGONE (M.). — Action d'un nouvel amebicide synthétique sur certains types de parasitose intestinale. *Méd. Trop.*, 1958, **18**, 642-647.
- SAPPENFIELD (R. W.), CARTER (F. R. N.), CULBERTSON (C.), BROOKE (M. M.), PAYNE (F. M.) and FRYE (W. W.). — Therapeutic aspects of a water-borne outbreak of amebiasis in South Bend. (Ind.). *J. Amer. Med. Ass.*, 1955, **159**, 1009-1012.
- SCHNEIDER (J.), DUPOUX (R.) and MONTEZIN (G.). — Traitement de l'amibiase intestinale par le diphétarsone-spiramycine (6753 R. P.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, **50**, 600-606.

- SEN (P.) and SANYAL (N.). — Trials with a synthetic compound No. 11925 C. *Bull. Calcutta Sch. trop. Med.*, 1956, 4, 81.
- SHALDON (S.). — Entamide furoate in the treatment of acute amoebic dysentery. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 54, 469-470.
- SIGUIER (F.), PIETTE (M.) and CROSNIER (J.). — Étude comparative de l'émétine et de la conessine dans le traitement de l'amibiase. *Maroc Méd.*, 1949, 28, 300-309 (*Trop. Dis. Bull.*, 1951, 48, 38-39).
- VILLAREJOS (V. M.). — Treatment of amebiasis with erythromycin. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 4, 699-704.
- WILKINSON (J.). — The toxicity of chloroquine in hepatic amoebiasis in Africans. *East Afr. Med. J.*, 1953, 30, 403-415.
- WILMOT (A. J.), POWELL (S. J.) and ADAMS (E. B.). — The comparative value of emetine and chloroquine in amebic liver abscess. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1958, 7, 197-198.
- WOODRUFF (A. W.) and BELL (S.). — Clinical trials with entamide furoate and related compounds. I. In a non-tropical environment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1960, 54, 389-395.
- WOODRUFF (A. W.), BELL (S.) and SCHOFIELD (F. D.). — The treatment of intestinal amoebiasis with emetine bismuth iodide, glaucarubin, dichloroacet-hydroxy-methylanilide, camoform and various antibiotics. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 50, 114-127.

L'ARRIVÉE DE L'ÉMÉTINE A SAIGON EN 1912

Par M. L. R. MONTEL

La Cochinchine a toujours été un pays d'élection pour l'amibiase.

Sous le Second Empire, lors de la conquête, c'est la dysenterie amibienne qui fut cause de la majorité des pertes énormes subies par le corps expéditionnaire et le corps d'occupation.

Quand j'ai débuté en 1901 à l'Hôpital, qui devait plus tard prendre le nom du Médecin-Inspecteur GRALL à Saigon la dysenterie et sa complication, l'abcès du foie, dominaient la pathologie.

A cette époque, mon médecin-chef soignait les bubons suppurés avec des compresses de « vin aromatique » et nous soumettions les dysentériques à l'infusion, décoction, macération dénommée « ipéca à la brésilienne » ; ce traitement les maintenait dans un état de mal de mer extrêmement pénible pendant une semaine. Les résultats étaient médiocres.

Il y avait cependant *presque un siècle* que PELLETIER et MAGENDIE (1817) avaient isolé un alcaloïde de l'ipéca appelé « émétine » qui figurait dans les vitrines des chimistes comme une curiosité scientifique.

Nous avons essayé la poudre d'ipéca en pilules, les pilules de Segond (encore de l'ipéca), toujours des nausées pour les patients. Les laboratoires de produits chimiques soucieux d'éviter les troubles

pour les malades et de plaire aux médecins nous proposaient, ô paradoxe !, un ipéca « désémétinisé » (n'a-t-on pas depuis conseillé le café décaféiné et le tabac dénicotinisé).

Une communication du Médecin-Capitaine VEDDER de la Marine américaine au Congrès de Hong-Kong (1912) de la Far Eastern Ass. of Tropical Medicine sur l'action *in vitro* de l'ipéca sur les amibes aurait dû attirer notre attention, elle alerta celle de LÉONARD ROGERS à Calcutta qui, peu de temps avant CHAUFFARD en France, publia les résultats qu'il avait obtenus avec des injections de chlorhydrate d'émétine.

Séduit par les résultats publiés qui contrastaient avec notre impuissance thérapeutique dans l'amibiase j'écrivis à L. ROGERS qui eut l'extrême obligeance de me répondre et de joindre à sa lettre l'envoi d'une copieuse provision d'ampoules d'émétine avec la manière de s'en servir.

J'étais alors médecin de garde à l'Hôpital Grall et le médecin résident était notre camarade D... ; sa femme avait une dysenterie amibienne vérifiée microscopiquement et aucune médication n'avait réussi à amener une amélioration importante.

Avec les plus grandes précautions et en tremblant un peu je lui fis une injection de 0 g. 06 d'émétine. Dans la journée et la nuit qui suivirent une véritable inquiétude occupa mon esprit ; au lieu des douze à quinze selles habituelles, arrêt complet des évacuations. Nous nous demandions ce qu'il fallait en penser. Le lendemain matin une selle normale, moulée, leva toutes nos appréhensions, Mme D... était guérie.

Je n'insiste pas, les propriétés anti-amibiennes de l'émétine furent vérifiées maintes fois par la suite et la physionomie sanitaire de la Cochinchine en fut changée.

On a décrit le règne de Louis XIV avant et après la fistule (MICHELET), on pourrait écrire l'histoire économique de la Cochinchine avant et après l'émétine ; cette drogue a certainement joué son rôle dans le magnifique développement de ce pays après 1912.

Avant cette date, nous vivions sous le signe de la peur de la dysenterie et de l'abcès du foie ; la moindre colique était enregistrée avec appréhension et nous pouvions dire à cette époque que nous étions ceux qui n'en étaient pas morts.

La sprue sous sa forme diarrhée de Cochinchine sévissait alors sur de nombreux Européens ; avec ma provision d'ampoules j'essayais cette drogue sur plusieurs cas de cette sprue cochinchinoise, presque tous guérissent *rapidement* montrant que cette affection était bien, en Cochinchine, une complication de l'amibiase ; ce fait ayant été contesté depuis, je crois utile d'insister sur cette preuve thérapeutique des relations de l'amibiase et de la sprue.

Chose assez digne d'intérêt nous utilisâmes l'émétine pendant plusieurs années sans que la question de sa toxicité fût posée ; ce n'est que plus tard qu'on l'accusa d'être un poison cardiaque ! Devons-nous admettre, pour expliquer cette carence dans le temps, notre manque d'esprit d'observation, de nombreuses circonstances accessoires ou des modifications dues à la préparation chimique industrielle ? J'estime personnellement, sans en fournir une explication satisfaisante, que l'émétine est devenue plus toxique que dans les premières années de son emploi. Je l'ai souvent employée en injections intraveineuses (abcès du foie, amœbomes) et je n'ai jamais observé les accidents gravissimes de cette voie qui ont été signalés par la suite.

L'émétine a permis une amélioration considérable de l'état sanitaire des Européens de Cochinchine ; en 1920, j'ai fait le point de cet état dans une communication à notre Société intitulée « Mortalité des Européens à Saïgon. Maladies intestinales. Eaux de boisson ».

Je m'excuse de ce retour dans le passé à l'occasion des « données nouvelles » de ces journées qui préparent l'avenir ; mes modestes souvenirs fixeront un moment de la petite histoire de la thérapeutique des maladies exotiques.

SUMMARY

The author was on duty in 1912 in the Saigon Hospital, which now bears the name of the Medecin Inspecteur GRALL. He reports how he managed to obtain vials of emetine, and relates the first injections of this alcaloid. He points out its toxicity and shows its favourable role in the sanitary conditions in Cochinchina and in the economical development of the country.

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN DE L'AMIBIASE INTESTINALE CHRONIQUE (d'après 3.000 observations personnelles).

Par FRED SIGUIER, C. BETOURNÉ et P. GODEAU

RÉSUMÉ

Les auteurs limitent volontairement leur étude à l'exposé de quelques réflexions concernant une statistique personnelle de 3.000 cas.

Ce groupe de malades, suivis en pratique civile et privée, pré-

sente une homogénéité — au moins relative — liée à leur origine géographique commune (amibiases d'outre-mer, rapatriés et vivant en métropole) ; à leur terrain (adultes) ; à leur évolution (datant de plus de 3 ans après la contamination) ; à la preuve parasitologique de l'amibiase (établie à plusieurs reprises dans les antécédents de tous ces sujets) ; à leur localisation intestinale exclusive (sans atteinte hépatique cliniquement décelable) ; et au fait que ces 3.000 amibiens ont été suivis et traités par des méthodes comparables, par le même observateur.

Schématiquement, ces 3.000 « Amibiases Intestinales Chroniques » peuvent se répartir en trois catégories :

I. — *Dans une première catégorie, s'inscrivent les dysenteries amibiennes chroniques vraies* (88 cas/3.000). — Elles sont caractérisées cliniquement par la récurrence fréquente — plusieurs fois par an et durant plusieurs années — d'un syndrome dysentérique franc, évoluant par poussées greffées sur un fond quasi permanent de troubles colitiques. Du point de vue *parasitaire*, la présence d'amibes hématophages s'y affirme à plusieurs reprises lors des poussées (88/88) et même, à plusieurs reprises, dans l'intervalle des poussées (41/88).

L'examen rectoscopique pratiqué lors des poussées a révélé 65 fois sur 88 des exulcérations amibiennes typiques, jamais avec aspect de rectocolite hémorragique, 1 cas de cancer du côlon transverse apparaît comme une coïncidence.

Le retentissement général de ces dysenteries amibiennes chroniques vraies n'apparaît souvent, et paradoxalement, que relatif et plus du tiers de ces sujets conservait un aspect favorable qui fait parfois douter de la réalité de leurs troubles. Par contre, l'amaigrissement est fréquent, et l'asthénie constante.

A ces amibiens dysentériques authentiques, il faut appliquer un traitement anti-amibien pratiquement continu, d'au moins 2 ans, où s'associent l'émétine, la conessine, le bémarsal, les extraits totaux d'holarrhène.

Mais les résultats enregistrés sont souvent médiocres. Ils ne sont jugés en effet excellents que dans 12 cas/88 ; médiocres ou mauvais dans 38 cas/88 ; dissociés et insuffisants dans le reste des observations.

Dans la recherche des causes de cette évolutivité particulière, les coprocultures ont donné dans l'ensemble des résultats décevants. Et le facteur aggravant principal semble aux auteurs résider dans le traitement insuffisant et insuffisamment prolongé des 3 premières poussées. Dans cette variété, le traitement amibien spécifique doit donc être énergique et ininterrompu durant 2 ans.

II. — *Le groupe des colitiques amibiens* réunit 1.309 observations. — présentant comme caractères communs l'existence d'un syndrome

colitique comportant de la diarrhée dans 1/5 des cas ; de la constipation dans 1/3 des cas ; des alternances de ces deux troubles dans le reste des observations. Les recherches parasitologiques sont irrégulièrement et inconstamment positives au cours des années, et non absolument parallèles aux rares et franches poussées aiguës. Il s'agissait dans 88 0/0 des cas de porteurs de kystes, avec présence intermittente d'amibes dans 22 0/0 des cas, et dans 12 0/0 seulement des observations, d'amibes hématophages. La rectoscopie dans la plupart des cas où elle fut pratiquée se montra peu explicite.

Dans cette variété d'amibiase intestinale, le traitement anti-amibien est légitime, sans émétine et par l'association arsenicaux-oxyquinoléiques, poursuivi pendant 2 ans, en moyenne 9 mois sur 12, et associé aux prescriptions anti-colitiques générales. Il permet d'obtenir entre 50 et 60 0/0 de résultats satisfaisants.

III. — *Le groupe des colitiques amibiens déshabités* réunit la majorité des malades, soit 1.603. Authentiquement amibiens, au départ, ces sujets demeurent des colitiques déshabités chroniques. En 3 ans d'évolution, seuls 45 d'entre eux présentèrent quelques kystes amibiens dans leurs selles, et 8 des amibes hématophages.

Dans ces formes, le traitement anti-amibien spécifique, habituellement poursuivi, est inutile. Il s'inscrit trop souvent parmi les multiples erreurs thérapeutiques dont ces sujets sont victimes, et le résultat du traitement anti-amibien inutilement poursuivi est médiocre, n'aboutissant qu'à moins de 20 0/0 d'améliorations, contrastant avec 50 0/0 environ de bons résultats obtenus par les méthodes non spécifiques.

SUMMARY

A first group comprises the actual chronic amebic dysentery cases (88 cases out of 3,000); they are characterized by frequent relapse of the dysentery syndrome, and presence of hematophagous amebae. One should prescribe a practically continuous anti-amebic treatment of at least two years' duration, and associating emetine, conessine, bemarsal. A second group comprises the amebic colitis cases (1,309 cases). An anti-amebic treatment should be applied, without emetine, associating arsenical and oxyquinoleic drugs, and during two years, according to a definite scheme. A third group comprises the patients who do not harbour amebae any more (1,603 patients); in these cases, the usual specific anti-amebic treatment is of no use, and the patients would be the victims of this therapeutical mistake.

Discussion.

M. GHIONE. — Je voudrais parler très brièvement sur un nouvel antibiotique que nous avons étudié le sulfate d'Amminocidine qui possède un large spectre d'activité antimicrobienne et une remarquable activité amœbicide directe, puisqu'il peut inhiber la vitalité des amibes en cultures en présence de bactéries résistantes.

Le sulfate d'Amminocidine n'est pas absorbé après administration *per os*, il peut être considéré comme un amœbicide de contact, mais il est très bien absorbé après administration parentérale et on peut le considérer aussi comme un amœbicide tissulaire.

Le traitement avec le sulfate d'Amminocidine dans le traitement de l'amibiase expérimentale intestinale du raton et de l'amibiase hépatique du hamster ou du jeune rat donne de très bons résultats.

Le Gérant : G. MASSON

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

- Acta Leidensia scholae Medicinae* (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicina Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut d'Hessarek (Téhéran).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie (Bucarest).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Australian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Études Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'École Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar).
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Chinese Medical Journal (Pékin).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Dermatologia (México).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Tropical (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiasas (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
O Hospital (Rio de Janeiro).
Parassitologia (Rome).

- Publications de la F. A. O.*
- Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiase*
(Léopoldville).
- Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville* (Brazzaville).
- Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam* (Saigon).
- Review of Applied Entomology* (Londres).
- Revista Brasileira de Leprologia* (São Paulo).
- Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais* (Rio de Janeiro).
- Revista Iberica de Parasitologia* (Grenade).
- Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales* (Mexico).
- Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* (São Paulo).
- Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer* (Paris).
- Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux* (Alfort).
- Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer)* (Paris).
- Rivista di Malariologia* (Rome).
- Rivista di Parasitologia* (Rome).
- Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Londres).
- Tropical Diseases Bulletin* (Londres).
- Tropical and Geographical Medicine* (Amsterdam).
- Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie* (Stuttgart).
- Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* (Originale
et Referate) (Stuttgart).
-

TIRÉS A PART

La Société de Pathologie Exotique ne fournit aucun tiré à part gratuitement. Les auteurs qui désirent des tirés à part devront en faire la demande au Secrétariat de la Société de Pathologie Exotique lors de l'envoi de leur texte dactylographié. Le nombre devra en être indiqué en tête du manuscrit.

Une fois le *Bulletin* paru, aucun tiré à part ne pourra être fourni.

	2 pages	4 pages	8 pages
Prix pour 25 ex.	8,17 NF	13,29 NF	19,85 NF
» 50 ex.	8,32 NF	13,79 NF	20,88 NF
» 100 ex.	9,28 NF	14,68 NF	21,91 NF
» 200 ex.	11,19 NF	16,41 NF	25,04 NF

Des surcharges sont à prévoir pour le tirage des clichés et des planches.

Emballage et port en sus.
